

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



F2

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

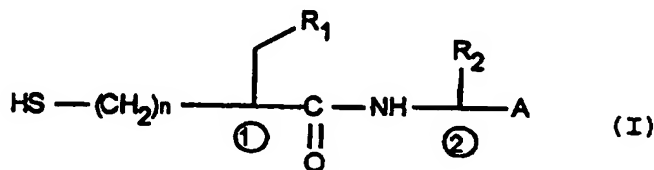
<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 405/12, 333/24, 257/04, C07C 323/60, C07D 209/18, A61K 31/405, 31/195</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 97/32874 (43) Date de publication internationale: 12 septembre 1997 (12.09.97)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00367 (22) Date de dépôt international: 3 mars 1997 (03.03.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/02672 4 mars 1996 (04.03.96) FR (71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL UCLAF [FR/FR]; 102, route de Noisy, F-93235 Romainville (FR). INSERM [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cédex 13 (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DEPREZ, Pierre [FR/FR]; 4, rue Albert-de-Dion, F-94320 Thiais (FR). DUMAS, Jacques [FR/FR]; 10, rue de la Pelouse, F-93360 Neuilly-Plaisance (FR). FOURNIE-ZALUSKI, Marie-Claude [FR/FR]; 16, avenue de Bouvines, F-75011 Paris (FR). GUILLAUME, Jacques [FR/FR]; 52, boulevard de la République, F-93190 Livry-Gargan (FR). ROQUES, Bernard, Pierre [FR/FR]; 12, rue Eugène-Delacroix, F-94440 Saint-Maurice (FR). (74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel-Uclaf, 111, route de Noisy, F-93235 Romainville Cédex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NO, PL, RU, TR, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	

(54) Title: NOVEL SULPHUR DERIVATIVES COMPRISING AN AMIDE BOND, METHOD FOR PREPARING SAME, USE THEREOF AS DRUGS, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SUCH DERIVATIVES

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES SOUFRES COMPORTANT UNE LIAISON AMIDE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT

(57) Abstract

Products of formula (I), wherein n is 0 or 1, R₁ is particularly phenyl or biphenyl optionally substituted particularly by benzyloxy, dioxol or halogen, R₂ is particularly hydrogen or methyl substituted particularly by indolyl, phenylthio or phenyl, which may in turn be substituted, and A is carboxy, tetrazolyl or substituted alkyl, as well as all salts and isomers thereof, are disclosed.



(57) Abrégé

L'invention a pour objet les produits de formule (I) dans laquelle n représente 0 ou 1, R₁ représente notamment phényle ou biphényle, éventuellement substitué notamment par benzyloxy, dioxol ou halogène, R₂ représente notamment hydrogène ou méthyle substitué notamment par indolye, phénylthio ou phényle, eux-mêmes éventuellement substitués. A représente carboxy, tétrazolye ou alkyle substitué, ainsi que tous les sels et isomères desdits produits de formule (I).

BEST AVAILABLE COPY

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brézil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

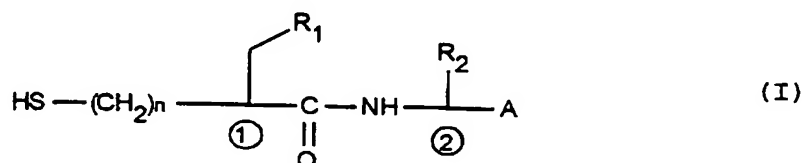
Nouveaux dérivés soufrés comportant une liaison amide, leur procédé de préparation, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

5

La présente invention concerne de nouveaux dérivés soufrés comportant une liaison amide, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et la nouvelle utilisation de tels dérivés.

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) :

15



dans laquelle :

20 n représente l'entier 0 ou 1,

R₁ représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4
 25 atomes de carbone, phénoxy, cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, benzyloxy et le radical dioxol,
 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle substitué par un radical phényle, phénylthio ou indolyne et éventuellement par un deuxième radical phényle, ces radicaux
 30 phényle, phénylthio et indolyne étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de
 35 carbone, cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, benzyloxy, thiényne, naphtyle et phényle, ces trois derniers radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy

linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
cyano et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
A représente le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou
amidifié, le radical tétrazolyle libre ou salifié, ou un
5 radical alkyle, renfermant au plus 10 atomes de carbone et
substitué par un radical choisi parmi les radicaux carboxy
libre, salifié, estérifié ou amidifié, les radicaux hydroxyle
éventuellement protégé, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de
carbone, phénoxy, phényle, naphtyle, thiényle, indolyle et
10 pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un
ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène,
les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy
linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
cyano et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
15 ① et ② indiquant les centres, le cas échéant, asymétriques

des produits de formule (I),
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possi-
bles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux
20 et organiques ou avec les bases minérales et organiques
desdits produits de formule (I).

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne les
radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobu-
25 tyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle,
isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle
ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- le terme radical alcoxy linéaire ou ramifié désigne les
radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy
30 linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi
que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- le terme atome d'halogène désigne de préférence l'atome de
brome, mais peut aussi représenter un atome de fluor, de
chlore ou d'iode.

35 Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I)
peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements
divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut

citer, par exemple :

- parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou
5 des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la
10 procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

On préfère les sels de sodium ou de potassium,

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle ou arylalcoxycarbonyle, tels que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, n-propoxy- et isopropoxy-carbonyle, n-butoxy-, isobutoxy- et tert-butoxy-carbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux
15 hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

On peut également citer des radicaux formés avec les
25 restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle tels que pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxméthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxycarbonyloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou
30 éthyle, les radicaux isopropylloxycarbonyloxy méthyle ou éthyle.

Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

Par carboxy amidifié on entend les groupes du type
35 -CON(R₆)(R₇) dans lesquels les radicaux R₆ et R₇ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-

butyle ou tert-butyle.

Parmi les groupes $-\text{CON}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ définis ci-dessus, on préfère ceux dans lesquels le radical $-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ représente le radical amino, mono ou diméthylamino.

5 Le radical $\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ peut également représenter un hétérocycle qui peut ou non comporter un hétéroatome supplémentaire. On peut citer les radicaux pyrrolyle, imidazolyle, indolyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle. On préfère les radicaux pipéridino ou morpholino.

10 Des exemples de groupement protecteur du radical hydroxyle protégé sont donnés notamment dans le livre usuel de l'homme du métier : Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene, Harvard University, imprimé en 1981 par Wiley-Interscience Publishers, John Wiley & Sons.

15 Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, formique, benzoïque, maléïque, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, 20 ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide 25 alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut citer plus particulièrement les sels formés avec les acides chlorhydrique ou méthanesulfonique par exemple.

30 On peut rappeler que la stéréoisomérisie peut être définie dans son sens large comme l'isomérisie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace.

Il est entendu que la définition des produits de formule 35 (I) telle que définie ci-dessus comprend tous les stéréoisomères possibles, toutes les modifications racémiques, tous les isomères optiques et tous les mélanges de ces produits qui possèderaient l'activité indiquée ci-après.

Les produits de formule (I) comportent notamment deux centres ① et ②, ① étant asymétrique et ② étant asymétrique lorsque R_2 ne représente pas un atome d'hydrogène.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) dans laquelle lorsque n représente l'entier 1, le premier centre asymétrique ① est de préférence sous forme S, et lorsque n représente l'entier 0, le premier centre asymétrique ① est de préférence sous forme R, le second centre ② pouvant être de préférence sous

10 forme S.

La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

n représente l'entier 0 ou 1,

- 15 R_1 représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un ou deux radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, benzyloxy et le radical dioxol,
- 20 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle substitué par un radical phényle, phénylthio ou indolye et éventuellement par un deuxième radical phényle, ces radicaux phényle, phénylthio et indolye étant éventuellement substitués par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle
- 25 éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, benzyloxy, thiényl, naphtyl et phényle lui-même éventuellement substitué par un radical hydroxyle éventuellement protégé ou alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- 30 et A représente le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, tétrazolyle libre ou salifié, ou un radical alkyle, renfermant au plus 8 atomes de carbone et substitué par un radical choisi parmi les radicaux carboxy libre,

salifié, estérifié ou amidifié, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, et phénoxy,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
5 isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a plus particulièrement pour objet
10 les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle n, R₂ et A ont les significations indiquées ci-dessus,

et R₁ représente un radical phényle ou biphényle, éventuellement substitué soit par un atome de brome ou un radical
15 benzyloxy, soit par un radical dioxol et éventuellement un atome d'halogène,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux
20 et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a encore plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

25 n représente l'entier 1,

R₁ représente un radical phényle ou biphényle, éventuellement substitué soit par un atome de brome ou un radical benzyloxy, soit par un radical dioxol et éventuellement un atome d'halogène,

30 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle substitué soit par un radical indolyle lui-même éventuellement substitué par un radical benzyloxy, soit par deux radicaux phényle, soit par un radical phénylthio ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un radical thiényl,

35 naphtyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un radical hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou benzyloxy,

A représente le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou

amidifié ou un radical alkyle, renfermant au plus 8 atomes de carbone substitué par un radical phénoxy, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

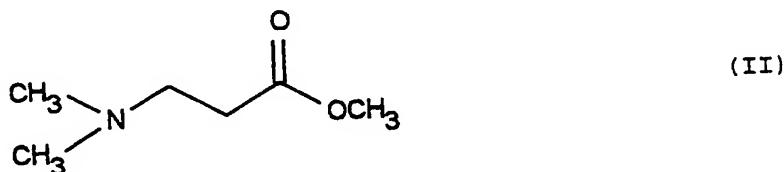
Notamment, R₁ peut représenter un radical phényle ou biphényle, éventuellement substitué par un atome de brome.

10 La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dont les noms suivent :

- N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-L-Tryptophane,
- 15 - N-(3-((1,1'-biphényl)-3-yl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl)-L-Tryptophane,
- (R,S) N-(3-(4-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl)-L-Tryptophane,
- (R,S) N-(3-((1,1'-biphényl)-4-yl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl)-L-Tryptophane,
- 20 - (S) N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-4-(2-thiényl)-L-Phénylalanine,
- (S) N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-4-(1-naphtyl)-L-Phénylalanine,
- 25 - (S) N-(2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl)-L-Tryptophane,
- (S) 4-phényl-N-((2-mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl)-L-Phénylalanine,
- (S,S) N-(2-((1,1'-biphényl)-4-yl)-1-(1H-tétrazol-5-yl)-éthyl)-alpha-(mercaptométhyl)-benzènepropanamide,
- 30 - (R) et (S) N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-4-(2-thiényl)-L-Phénylalanine (isomères A et B),
- N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-7-(phénylméthoxy)-Tryptophane,
- 35 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

desdits produits de formule (I).

La présente invention a encore pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que soit l'on soumet un produit 5 de formule (II) :



10

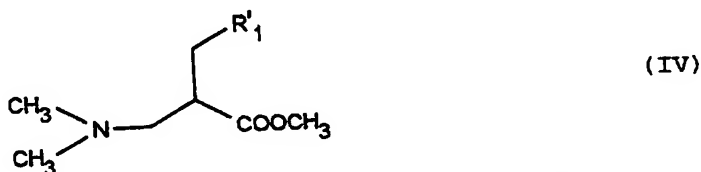
à l'action d'un produit de formule (III) :



15

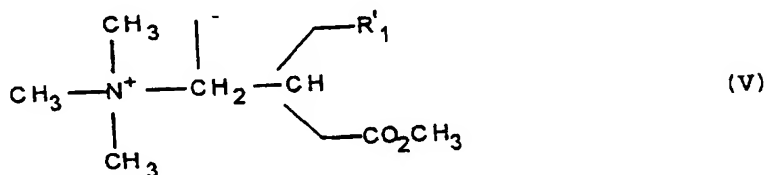
dans laquelle Hal_1 représente un atome de brome ou d'iode, R'_1 a la signification indiquée ci-dessus pour R_1 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir le produit de formule (IV) :

20



25 dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus, que l'on soumet à l'action de l'iodure de méthyle pour obtenir le produit de formule (V) :

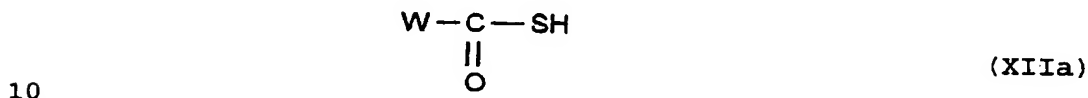
30



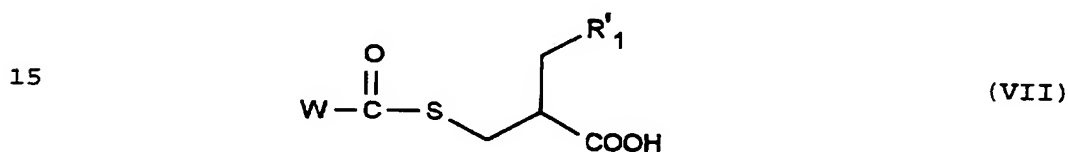
35 dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus, que l'on soumet à une réaction d'élimination et de saponification, pour obtenir le produit de formule (VI) :



5 dans laquelle R'₁ a la signification indiquée ci-dessus pour R₁, que l'on soumet à l'action du composé de formule (XIIa) :

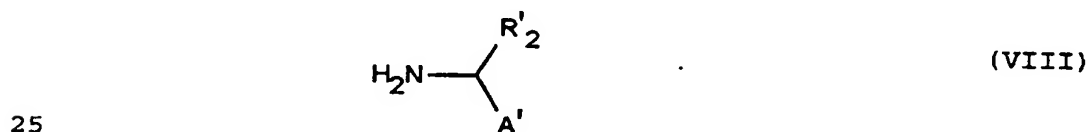


10 dans lequel W représente un radical alkyle ou phényle, pour obtenir le produit de formule (VII) :

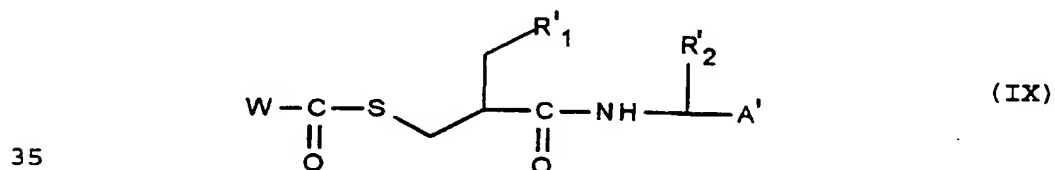


dans laquelle R'₁ et W ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet :

20 ou bien à l'action, en présence d'un agent couplant, d'un produit de formule (VIII) :



dans laquelle R'₂ a la signification indiquée ci-dessus et A' a la signification indiquée ci-dessus pour A, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement
30 protégées, pour obtenir le produit de formule (IX) :



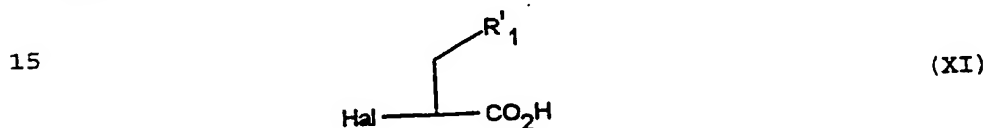
dans laquelle R'₁, R'₂, W et A' ont les significations indiquées ci-dessus,

ou bien à l'action d'un agent chlorant pour obtenir le chlorure d'acide correspondant, que l'on fait réagir avec le composé de formule (VIII) telle que définie ci-dessus, pour obtenir le produit de formule (IX) tel que définie ci-dessus, soit l'on soumet un produit de formule (X) :



10

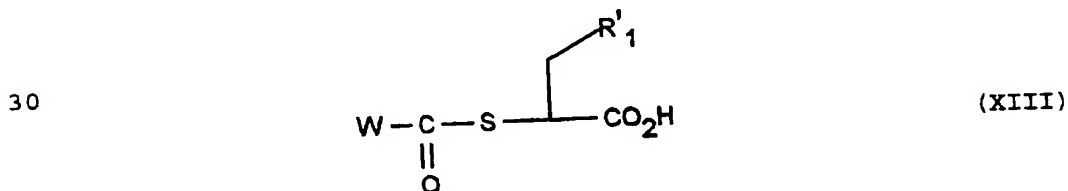
dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus, à une réaction de diazotation en présence d'un agent halogénant, pour obtenir le produit de formule (XI) :



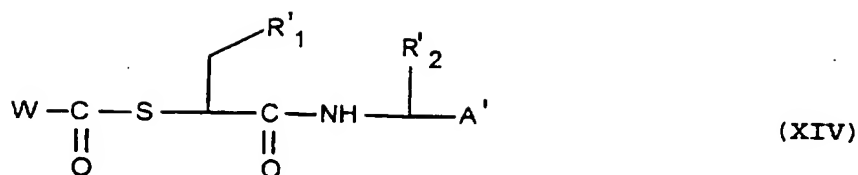
15 dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, que l'on soumet à l'action du thioacétate de formule (XIIf) :



25 dans laquelle M représente un métal alcalin et W a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le produit de formule (XIII) :



30 dans laquelle W et R'_1 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet à l'action du produit de formule (VIII) telle que définie ci-dessus, pour obtenir le produit de formule (XIV) :

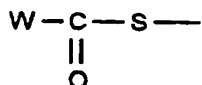


5

dans laquelle R'₁, R'₂, A' et W ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (IX) et (XIV) que, pour obtenir des
 10 produits de formule (I) ou pour transformer des produits de
 formule (I) en d'autres produits de formule (I), l'on peut
 traiter, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des
 réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- une réaction de saponification de fonction ester en fonc-
 15 tion acide,
- une réaction de transformation de fonction cyano en
 fonction acide ou tétrazolye,
- une réaction de transformation de fonction alcoxy en
 fonction hydroxyle,
- 20 - une réaction d'estérification, salification ou amidifica-
 tion de fonction acide,
- une réaction de libération de la fonction thiol à partir du
 radical



- une réaction d'élimination des groupements protecteurs que
 25 peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- une réaction de salification par un acide ou une base miné-
 ral(e) ou organique pour obtenir le sel correspondant,
 lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous
 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères
 30 et diastéréoisomères.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de
 l'invention, le procédé décrit ci-dessus peut être réalisé de
 la façon suivante :

- la réaction du produit de formule (II) telle que définie
 35 ci-dessus avec le produit de formule (III) telle que définie
 ci-dessus est réalisée de préférence en présence d'une base

forte telle que par exemple le LDA, LiHMDS, KHMDS, l'hydrure de sodium ou de potassium en présence, si nécessaire, d'un agent chélatant tel que par exemple le DMPU ou encore le HMPA.

5 On peut noter que dans le produit de formule (II), les radicaux méthyle et notamment celui de l'ester d'acide peuvent être d'autres radicaux alkyle tel que éthyle, propyle ou butyle.

La réaction du produit de formule (IV) avec l'iodure de méthyle est réalisée de préférence dans un solvant polaire tel que alcoolique comme par exemple dans l'isopropanol.

On peut noter que le produit de formule (IV) peut être soumis à diverses réactions connues de l'homme du métier pour transformer le radical R'_1 en un autre radical R'_1 correspondant à un radical R_1 , tel que défini par la formule (I) des produits de la présente invention. Une illustration d'une telle transformation de R'_1 est donnée dans la préparation de l'exemple 5 décrite ci-après.

Les réactions d'élimination et de saponification auxquelles est soumis le produit de formule (V) s'effectue de préférence au reflux d'une base aqueuse telle que par exemple la soude ou la potasse.

Le produit de formule (VI) ainsi obtenu est soumis à l'action du composé de formule (XIIa) à chaud ou à température ambiante ainsi qu'il est illustré dans les préparations des exemples décrites ci-après.

On peut noter que le composé de formule (VII) ainsi obtenu peut être sous forme racémique ou peut être dédoublé par les méthodes usuelles connues de l'homme du métier telles que notamment sous forme de sel d'éphédrine par exemple par la méthode décrite dans la référence indiquée au stade 3 de l'exemple 10 dont la préparation est décrite ci-après.

L'agent de couplage utilisé pour la réaction du produit de formule (VII) avec le produit de formule (VIII) peut être notamment l'EDC ou le DCC dans le chlorure de méthylène ou encore le BOP dans du cyanure de méthyle ou le dichlorométhane en présence de triéthylamine.

L'agent chlorant auquel peut être soumis le produit de

formule (VII) peut être tout agent connu de l'homme du métier tel que par exemple PCl_5 , SOCl_2 ou POCl_3 .

La réaction de diazotation du produit de formule (X) pour obtenir le produit de formule (XI) peut être réalisée notamment par du nitrite de sodium dans un acide aqueux tel que l'acide sulfurique en présence d'un agent nucléophile tel que par exemple le bromure de potassium. Dans le produit de formule (XI), Hal représente ainsi notamment un atome de brome.

10 La réaction du produit de formule (XI) avec le produit de formule (XII_b) peut être réalisée dans un solvant tel que par exemple le DMF ou le DMA.

Dans le composé de formule (XII_b), M peut notamment représenter un atome de césium ou de potassium.

15 Dans les composés de formules (XII_a) et (XII_b), W représente notamment le radical méthyle ou phényle.

La réaction du produit de formule (XIII) avec le composé de formule (VIII) pour obtenir le produit de formule (XIV) peut être réalisée comme indiqué ci-dessus pour le composé de 20 formule (VII) et notamment dans un solvant neutre tel que le chlorure de méthylène.

Selon les valeurs de R'_1 , R'_2 et A' , les produits de formules (IX) et (XIV) constituent ou non des produits de formule (I) et peuvent donner des produits de formule (I), ou 25 être transformés en d'autres produits de formule (I) en étant soumis à une ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus qui peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

Les diverses fonctions réactives que peuvent porter 30 certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle ou carboxy libre qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropy-

rannyle, benzyle ou acétyle.

Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification, de salification ou d'amidification, qui
5 peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en
10 présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante.

Les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou ter butyliques
15 ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Les éventuelles réactions de saponification de fonction ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse
20 acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou par l'hydroxyde de lithium dans le tétrahydrofur aqueux ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

25 Les éventuelles fonctions cyano des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction acide dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par une double hydrolyse réalisée en milieu acide tel que par exemple dans un mélange d'acide
30 sulfurique, d'acide acétique glacial et d'eau, ces trois composés étant de préférence en proportions égales, ou encore dans un mélange de soude, d'éthanol et d'eau au reflux.

Les éventuelles fonctions cyano des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazole
35 dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est

indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S. & coll.

Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment
5 méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si
désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les condi-
tions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par
du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le
chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de
10 pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhy-
drique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au
reflux.

Les éventuelles fonctions hydroxyle des produits décrits
ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction
15 acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de
l'homme du métier telles que par exemple par action du réac-
tif de Jones pour accéder aux acides.

L'élimination de groupements protecteurs tels que par
exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les
20 conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment
par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que
l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène
sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une
hydrogénation catalytique.

25 On trouvera une liste de différents groupements protec-
teurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire
l'objet de réactions de salification par exemple par un acide
minéral ou organique ou par une base minérale ou organique
30 selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Les éventuelles formes optiquement actives des produits
décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des
racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du
métier.

35 Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus
sont données dans la préparation des exemples décrits ci-
après.

Les structures et propriétés de l'endothéline et de son

précurseur la Big Endothéline sont décrites dans la littérature comme par exemple dans le document WO 93/11154.

Les produits de formule (I) de la présente invention ont été trouvés comme possédant une activité inhibitrice de l'enzyme de conversion de l'endothéline qui permet d'obtenir à partir de la Big Endothéline, l'endothéline proprement dite, qui est donc un agent vasoconstricteur extrêmement puissant.

Les produits de formule (I) de la présente invention peuvent donc être utiles dans le traitement d'affections résultant de quantités anormalement élevées d'endothéline.

Les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition tels que définis ci-dessus présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

Les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, doués de propriétés inhibitrices de l'enzyme de conversion de l'endothéline, peuvent ainsi notamment réduire les quantités et ainsi les effets de l'endothéline, notamment des effets vasoconstricteurs et hypertenseurs induits par l'endothéline. On note en particulier un effet antiischémique.

Les produits de formule (I) ont ainsi également pour effet de réduire les effets stimulants de l'endothéline au niveau de tous les types cellulaires, notamment les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les cellules neuronales et les cellules osseuses.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I), lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a ainsi plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits préférés tels que définis ci-dessus.

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre

de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dont les noms suivent :

- N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-L-Tryptophane,
- N-(3-((1,1'-biphényl)-3-yl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl)-L-Tryptophane,
- (R,S) N-(3-(4-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl)-L-Tryptophane,
- 10 - (R,S) N-(3-((1,1'-biphényl)-4-yl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl)-L-Tryptophane,
- (S) N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-4-(2-thiényl)-L-Phénylalanine,
- (S) N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-4-(1-naphtyl)-L-Phénylalanine,
- 15 - (S) N-(2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl)-L-Tryptophane,
- (S) 4-phényl-N-((2-mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl)-L-Phénylalanine,
- 20 - (S,S) N-(2-((1,1'-biphényl)-4-yl)-1-(1H-tétrazol-5-yl)-éthyl)-alpha-(mercaptométhyl)-benzènepropanamide,
- (R) et (S) N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-4-(2-thiényl)-L-Phénylalanine (isomères A et B),
- N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-7-(phénylméthoxy)-Tryptophane,

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

Les médicaments, objet de l'invention, trouvent ainsi leur emploi dans le traitement, par utilisation d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'endothéline, d'affections telles que, par exemple, les spasmes vasculaires, le vasospasme consécutif à une hémorragie cérébrale, les spasmes coronariens, les spasmes vasculaires périphériques ainsi que les insuffisances rénales. Ces médicaments peuvent également être utilisés dans le traitement de l'infarctus du myocarde, de l'insuffisance cardiaque congestive, dans la prévention des resténoses post-angioplastie, des fibroses

cardiaques et vasculaires, dans le traitement de l'athérosclérose, de certaines formes d'hypertension comme notamment l'hypertension pulmonaire, ainsi que dans le traitement de l'asthme.

- 5 Les médicaments, objet de l'invention, peuvent également trouver une application dans le traitement de l'ostéoporose, de l'hypertrophie prostatique et en tant que protecteurs neuronaux.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques
10 contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les
15 muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les
20 suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et les préparations en aérosols ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement
25 employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants,
30 dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 1 à 300 mg par jour chez l'adulte, par voie orale ou de 1 à 100 mg par jour par voie intraveineuse.

- 35 Certains produits de départ de formules (II), (III), (XIIa), (XIIb), (VIII) et (X) sont connus ; ils peuvent être commerciaux ou être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

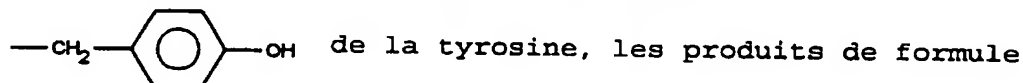
Certains produits de formule (III) peuvent être préparés par exemple comme indiqué dans le brevet européen EP 0465368.

On peut encore notamment préparer certains produits de formule (VIII) à partir d'autres produits de formule (VIII) 5 par exemple en les soumettant à une ou plusieurs des réactions décrites ci-dessus, réalisées dans les conditions également décrites ci-dessus.

Des préparations de composés de formule (VIII) sont indiquées dans les exemples décrits ci-après.

10 Certains produits de départ de formule (VIII) peuvent être préparés également à partir de l'acide aminé tyrosine par modification selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier et notamment selon la méthode décrite dans la référence : Wen Ching Shieh et Coll., J. Org. Chem. 1992, 15 57, 379.

Ainsi on peut protéger la tyrosine sur ses fonctions amine et acide par exemple, respectivement, par estérification par un radical alkyle et sous forme de carbamate, puis former le triflate correspondant et le coupler en présence de 20 Pd avec un dérivé boronique ou un autre organometallique. On prépare ainsi notamment à partir du radical



(VII) dans laquelle R'₁ représente notamment le radical phényle, substitué par un radical naphthyle, thiényl ou 25 phényle, eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus dans la définition de R₁.

On peut noter que le composé de formule (VII) peut être sous forme racémique ou optiquement pure et que, en conséquence, les produits de formule (IX) obtenus peuvent égale- 30 ment être sous forme de mélange de diastéréoisomères ou optiquement pure.

Des exemples de produits de départ de formules (XIIa) et (XIIb) sont donnés dans les préparations des exemples décrites ci-après.

35 La présente invention a enfin pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (IX)

et (XIV) telles que définies ci-dessus.

L'invention a particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'endothéline.

L'invention a ainsi particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement, par inhibition de l'enzyme de conversion de l'endothéline, d'affections telles que notamment l'hypertension induite par l'endothéline, les spasmes vasculaires, les suites d'une hémorragie cérébrale, les insuffisances rénales, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque ainsi que la prévention des resténoses post-angioplastie et des fibroses cardiaques et vasculaires.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-L-Tryptophane

ETAPE 1 : 3-bromo-alpha-[(diméthylamino) méthyl]-benzène-propanoate de méthyle

a) Préparation de LDA :

On introduit à -78°C dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre, 4,7 ml de diisopropylamine et 23,75 ml de butyle lithium dans l'hexane à 15 %. La solution est agitée pendant 30 minutes à -78°C.

b) Réaction d'alkylation :

On ajoute ensuite 80 ml de tétrahydrofurane anhydre, 10 ml de diméthylamino propanoate de méthyle, 4,35 ml de DMPU et 9 g de bromure de 3-bromobenzyle dissous dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre. La solution est maintenue à -78°C pendant 3 heures puis ramenée à température ambiante. Après avoir ajouté 15 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, la solution est acidifiée à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique molaire. Après extraction à l'éther, la phase aqueuse est amenée à pH 8 par l'ajout d'hydrogénocarbonate de sodium. On extrait ensuite à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau salée puis séchée. Après

filtration, le solvant est évaporé puis le produit séché. On obtient ainsi 7,56 g de produit attendu (huile jaune), utilisé sans purification pour le stade suivant.

Analyses physiques :

5 RMN (CDCl_3/TMS , δ ppm)

2,1 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,2 à 2,8 (5H, m, CH et CH_2) ; 3,5 (3H, s, ester méthylique) ; 6,9 à 7,4 (4H, m, aromatiques).

STADE 2 : iodure de 3-bromo-béta-(méthoxycarbonyl)-N,N,N-triméthyl-benzène-propanaminium

10 On introduit 3 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 30 ml d'isopropanol et ajoute 1,86 ml de iodure de méthyle. La solution est agitée pendant une nuit. Il apparaît un précipité blanc qui est filtré, lavé avec un peu d'isopropanol, et séché. On obtient ainsi 3,81 g de produit attendu
15 (poudre blanche).

Analyses physiques :

RMN (CDCl_3/TMS , δ ppm)

3,45 (9H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,7 (3H, s, ester méthylique) ; 3 (1H, d, CH_2) ; 3,9 (1H, dd, CH) ; 4,3 (2H, d, CH_2) ; 7,2 à
20 7,5 (4H, m, aromatiques).

STADE 3 : 3-bromo-alpha-méthylène-benzène-propanoate de méthyle

On mélange 3,81 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus avec 10 ml d'eau et 8,6 ml de soude 2N. La solution est
25 portée au reflux à 100°C, pendant 2 heures. Après refroidissement, la solution est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique molaire jusqu'à pH 1. Après filtration, rinçage à l'eau et séchage, on obtient 1,725 g de produit attendu.

Analyses physiques :

30 RMN (CDCl_3/TMS , δ ppm)

3,65 (2H, s, $\text{CH}_2(4)$) ; 5,65 (1H, s, H vinylique) ; 6,45 (1H, H vinylique) ; 7,2 à 7,4 (4H, m, aromatiques).

STADE 4 : acide alpha-[(acétylthio) méthyl]-3-bromo-benzène-propanoïque

35 On mélange 1,703 g du produit obtenu au stade 3 ci-dessus avec 1,75 ml d'acide thioacétique. Après 2 h d'agitation à température ambiante, la solution est chauffée pendant 1 h à 50°C puis l'acide thioacétique est évaporé sous vide.

On obtient ainsi 2,217 g de produit attendu, utilisé sans purification pour l'étape suivante.

Analyses physiques :

IR dans CHCl_3 (cm^{-1})

5 OH acide 3500 et absorption générale

C=O (acide et AcS) 1747 - 1712 - 1696

Aromatiques 1598 - 1570.

STADE 5 : ester éthylique du N-[2-[(acétylthio) méthyl]-3-(3-bromophényl)-1-oxopropyl]-L-Tryptophane

On introduit 1,88 g de L-Tryptophane sous forme de chlorhydrate dans 25 ml de chlorure de méthylène anhydre et ajoute 2,14 ml de triéthylamine, 3,1 g de BOP puis 2,217 g du produit obtenu au stade 4 ci-dessus, dissous dans 25 ml de chlorure de méthylène anhydre. La solution est agitée pendant 2 h à température ambiante, puis le solvant est évaporé, le produit obtenu sous forme d'une huile jaune, est ensuite purifié par chromatographie sur silice, avec comme éluant chloroforme-acétate d'éthyle : 85-15. Après évaporation du solvant et séchage, on obtient une gomme jaune. On obtient ainsi 2,69 g de produit attendu (mélange de deux diastéréoisomères).

Analyses physiques :

RMN (CDCl₃/TMS, δ ppm)

1,20 (3H, m, CH₃ ester éthylique) ; 2,35 et 2,38 (3H, deux
25 singulets, AcS) ; 2,55 (1H, m, CH ou CH₂) ; 2,80 à 3,30 (6H,
m, CH₂ et CH) ; 4,10 (2H, m, CH₂ de l'ester éthylique) ; 4,90
(1H, m, CH) ; 5,95 et 6,00 (1H, deux doublets, NH) ; 6,45 et
7,00 (1H, deux doublets, H indolique) ; 7,10 à 7,65 (8H, m,
aromatiques et indoliques) ; 8,10 (1H, d, NH indolique).

30 STADE 6 : N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopro-
pyl]-L-Tryptophane

On ajoute à 200 mg du produit obtenu au stade 5 ci-dessus, dissous dans 2 ml de tétrahydrofuranne + 1 ml d'eau, 38 mg de lithine monohydrate. La solution est agitée pendant 1 h à température ambiante. 4 ml d'eau sont alors ajoutés puis la solution est acidifiée avec HCl 1N jusqu'à pH 1. Après avoir ajouté du chlorure de sodium, on extrait avec un mélange de chloroforme-méthanol : 80-20. La phase organique

est ensuite séchée, puis le solvant évaporé. Le produit brut, obtenu sous forme d'une mousse brun clair, est ensuite purifié par chromatographie sur silice, avec comme éluant chloroforme-méthanol : 90-10. On obtient ainsi 63 mg de produit

5 attendu.

Analyses physiques :

RMN (DMSO/TMS, δ ppm)

2,19 à 3,30 (9H, m, CH et CH₂) ; 4,38 (1H, m, CH) ; 6,74 à 7,60 (11H, aromatiques) ; 7,85 et 10,7 (deux doublets, H

10 mobiles).

EXEMPLE 2 : N-(3-(1,1'-biphényl)-3-yl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl)-L-Tryptophane

STADE 1 : 3-(1,1'-biphényl)-3-yl)-alpha-[(diméthylamino)méthyl]-propanoate de méthyle

15 On introduit 600 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 350 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ dans 6 ml de toluène puis ajoute 636 mg de bicarbonate de sodium anhydre et 365 mg d'acide phényle boronique dissous dans 1,2 ml d'éthanol. La solution est agitée et portée au reflux à 100°C pendant 2 h.

20 De l'eau salée est ajoutée à la solution et le produit est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors lavée à l'eau salée, séchée puis évaporée. Le produit obtenu sous forme d'une huile, est ensuite purifié par chromatographie sur silice, avec comme éluant chlorure de méthylène-méthanol : 93-7. Après évaporation du solvant et

25 séchage, on obtient 462 mg de produit attendu (huile jaune).
STADE 2 : iodure de 3-(1,1'-biphényl)-3-yl)-bêta-(méthoxycarbonyl)-N,N,N-triméthyl-propanaminium

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de
30 440 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 6 ml d'isopropanol et 0,27 ml d'iodure de méthyle. On obtient ainsi 264 mg de produit attendu.

STADE 3 : 3-(1,1'-biphényl)-3-yl)-alpha-méthylène-propanoate de méthyle

35 On procède comme au stade 3 de l'exemple 1, à partir de 249 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 3 ml d'eau et 0,55 ml de soude 2N. On obtient ainsi 111 mg de produit attendu (huile jaune).

STADE 4 : acide alpha-[(acétylthio) méthyl]-3-(1,1'-biphényl)-3-yl) propanoïque

On procède comme au stade 4 de l'exemple 1 à partir de 94 mg du produit obtenu au stade 3 ci-dessus et 0,07 ml d'acide thioacétique. On obtient ainsi 130 mg de produit attendu.

Analyses physiques :

RMN (CDCl₃/TMS, δ ppm)

2,4 (3H, s, AcS) ; 2,9 à 3,3 (5H, m, CH et CH₂) ; 7,2 à 7,7 (9H, m, aromatiques).

STADE 5 : ester éthylique du N-[2-[(acétylthio) méthyl]-3-(1,1'-biphényl)-3-yl)-1-oxopropyl]-L-Tryptophane

On procède comme au stade 5 de l'exemple 1, à partir de 91 mg de L-Tryptophane ester éthylique sous forme de chlorhydrate, 2 ml de chlorure de méthylène anhydre, 0,1 ml de triéthylamine, 150 mg de BOP et 107 mg du produit obtenu au stade 4 ci-dessus, dissous dans 25 ml de chlorure de méthylène anhydre. On obtient ainsi 112 mg de produit attendu (gomme jaune).

STADE 6 : N-(3-(1,1'-biphényl)-3-yl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-L-Tryptophane

On procède comme au stade 6 de l'exemple 1, à partir de 97 mg du produit obtenu au stade 5 ci-dessus, dissous dans 2 ml de tétrahydrofurane, 1 ml d'eau et 23 mg de lithine monohydrate. On obtient ainsi 49 mg de produit attendu (mousse blanche).

Analyses physiques :

RMN (DMSO/TMS, δ ppm)

2,00 (1H, m large, SH mobile) ; 2,40 à 3,30 (7H, m, CH₂ et CH) ; 4,35 (1H, m, CH) ; 6,8 à 7,7 (14 H, m, aromatiques et indoliques) ; 7,87-10,64 et 10,73 (3H, m larges, H mobiles).

EXEMPLE 3 : N-[3-[6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl]-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl] L-Tryptophane

STADE 1 : (5-iodo-6-chloro)pipéronyle chloride

On introduit dans 180 ml d'acétone anhydre, 3,7 g de 6-chloropipéronyle chloride et 5,41 g d'iodure de sodium. La solution est portée au reflux pendant 2 h puis filtrée. Le solvant est évaporé, on élimine le chlorure de sodium en

redissolvant dans l'acétate d'éthyle. Après évaporation, le produit est séché. On obtient ainsi 7,81 g de produit attendu.

Analyses physiques :

5 RMN (CDCl_3/TMS , δ ppm)

4,6 (2H, s, CH_2I) ; 6,05 (2H, s, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$) ; 6,9 (1H, s, aromatique) ; 6,95 (1H, s, aromatique).

STADE 2 : 3-[6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl]-alpha-[(diméthylamino) méthyl]-propanoate de méthyle

10 On procède comme au stade 1 de l'exemple 1 à partir de 2,35 ml de diisopropylamine préalablement distillé, 11,8 ml de butyle lithium dans l'hexane à 15 %, 44 ml de tétrahydrofuranne, 2,2 ml de diméthylamino propanoate de méthyle, 2,2 ml de DMPU et 5,4 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, dissous dans 10 ml de tétrahydrofuranne anhydre.

Le produit est purifié par chromatographie sur silice avec comme éluant chloroforme-méthanol : 95-5. On obtient ainsi 436 mg de produit attendu (huile jaune).

STADE 3 : iodure de 3-[6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl]-bêta-(méthoxycarbonyl)-N,N,N-triméthyl-propanaminium

20 On procède comme au stade 2 de l'exemple 1, à partir de 436 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 6 ml d'isopropanol et 0,27 ml d'iodure de méthyle. On obtient ainsi 501 mg de produit attendu.

25 STADE 4 : 3-[6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl]-alpha-méthylène-propanoate de méthyle

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1 à partir de 484 mg du produit obtenu au stade 3 ci-dessus, 5 ml d'eau et 2 ml de soude 2N. On obtient ainsi 244 mg de produit attendu

30 (poudre blanche).

STADE 5 : acide alpha-[(acétylthio) méthyl]-3-[6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl]-propanoïque

On procède comme au stade 4 de l'exemple 1 à partir de 223 mg de produit obtenu au stade 4 ci-dessus et 0,16 ml

35 d'acide thioacétique. On obtient ainsi 172 mg de produit attendu.

Analyses physiques :

RMN (CDCl_3/TMS , δ ppm)

3,6 (2H, s, CH₂) ; 5,45 (1H, d, H vinylique) ; 5,95 (2H, s, O-CH₂-O) ; 6,35 (1H, d, H vinylique) ; 6,70 (1H, s, aromatique) ; 6,80 (1H, s, aromatique).

STADE 6 : ester éthylique du N-[2-[(acétylthio) méthyl]-3-(3-(6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-oxopropyl]-L-Tryptophane

5 On procède comme au stade 5 de l'exemple 1, à partir de 121 mg de L-Tryptophane sous forme de chlorhydrate, 2 ml de chlorure de méthylène anhydre, 0,13 ml de triéthylamine, 199 mg de BOP et 143 mg du produit obtenu au stade 5 ci-dessus, dissous dans 3 ml de chlorure de méthylène anhydre.

10 On purifie par chromatographie sur silice avec comme éluant chloroforme-acétate d'éthyle : 90-10. On obtient ainsi 133 mg de produit attendu (gomme jaune).

STADE 7 : N-[3-[6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl]-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl] L-Tryptophane

15 On procède comme au stade 6 de l'exemple 1 à partir de 123 mg du produit obtenu au stade 6 ci-dessus, dissous dans 2 ml de tétrahydrofurane, 1 ml d'eau et 29 mg de lithine monohydrate. On purifie par chromatographie sur silice avec

20 comme éluant chlorure de méthylène-méthanol-acide acétique : 89,5-10-0,5, le solvant est évaporé et l'acide acétique éliminé. On obtient ainsi 53 mg de produit attendu (mousse blanche).

Analyses physiques :

25 RMN (DMSO/TMS, δ ppm)
1,87 et 2,18 (1H, SH mobile) ; 2,30 à 3,22 (7H, m, CH et CH₂) ; 4,46 et 4,52 (1H, m, CH) ; 5,92 et 6,02 (2H, m O-CH₂-O) ; 6,83 (1H, m, aromatique) ; 6,92 à 7,33 (6H, m, aromatiques) ; 7,49 et 7,54 (1H, dl, aromatique) ; 8,26 (1H, m, CO-

30 NH) ; 10,78 et 10,82 (1H, sl, NH indole) ; 12,60 (1H, m large, OH mobile).

EXEMPLE 4 : (R,S)N-(3-(4-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl)-L-Tryptophane

STADE 1 : 4-bromo-alpha-[(diméthylamino) méthyl]-benzène-propanoate de méthyle

35 On procède comme au stade 1 de l'exemple 1, en utilisant le 4-bromobenzyle bromide au lieu du 3-bromobenzyle bromide. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol-

chlorure de méthylène : 7-93, on obtient 2,612 g de produit attendu (huile claire).

STADE 2 : iodure de 4-bromo-béta-(méthoxycarbonyl)-N,N,N-triméthyl-benzènepropanaminium

- 5 On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 1,093 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, et obtient ainsi 1,267 g de produit attendu (solide blanc) utilisé tel quel au stade suivant.

STADE 3 : 4-bromo-alpha-méthylène-benzènepropanoate de
10 méthyle

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1 à partir de 1,267 g de produit obtenu au stade 2 ci-dessus et obtient ainsi 0,625 g de produit attendu (solide blanc).

STADE 4 : acide alpha-[(acétylthio) méthyl]-4-bromo-benzène-
15 propanoïque

On procède comme au stade 4 de l'exemple 1 à partir de 0,62 g de produit obtenu au stade 3 ci-dessus et obtient ainsi 0,62 g de produit attendu (huile marron).

Analyses physiques :

20 IR dans CHCl_3 (cm^{-1})

>=O 1746 - 1711 - 1695

Aromatiques 1580 - 1490.

RMN (CDCl_3 , δ ppm)

2,34 (3H, $-\text{COCH}_3$) ; 2,80 à 3,14 (5H, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$) ; 7,7 et

25 7,43 (m, aromatique)

STADE 5 : ester éthylique du N-[2-[(acétylthio) méthyl]-3-(4-bromophényl)-1-oxopropyl]-L-Tryptophane

On procède comme au stade 5 de l'exemple 1 à partir de 270 mg de L-Tryptophan-éthylester-hydrochloride, 9 ml de
30 chlorure de méthylène, 0,3 ml de triéthylamine, 412 mg de BOP et 318 mg du produit obtenu au stade 4 ci-dessus, dissous dans 9 ml de chlorure de méthylène. On laisse 2 h sous agitation à température ambiante, évapore puis purifie sur silice avec pour éluant chloroforme-acétate d'éthyle : 85-15.

35 On obtient ainsi 295 mg de produit attendu (huile incolore).

STADE 6 : (R,S)N-(3-(4-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl)-L-Tryptophane

On procède comme au stade 6 de l'exemple 1 à partir de 150 mg du produit obtenu au stade 5 ci-dessus, 2 ml d'un mélange tétrahydrofurane-eau : 2/1 et 28 mg d'hydroxyde de lithium monohydrate. On laisse quelques minutes à 0°C puis 5 1 h à température ambiante. On dilue à l'eau + acide chlorhydrique jusqu'à pH 1, extrait au chloroforme-méthanol : 80-20, sèche et évapore.

On purifie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-méthanol-acide acétique : 89,5-10-0,5 et obtient 10 ainsi 100,5 mg de produit attendu (mousse blanche).

Analyses physiques :

RMN (CDCl_3 , 1H) mélange de 2 diastéréoisomères
1,34 et 1,59 (t, 1H, SH) ; 2,30 à 2,50 (m, 2H) ; 2,63 à 2,91 (m, 3H) ; 3,19 et 3,31 (d, 2H) ; 4,85 (m, 1H, CHCO) ; 5,95
15 (d, 1H, NH) ; 6,59 et 7,0 (d, 1H, H_2 indole) ; 6,87 à 7,60 (m, 8H, Ar) ; 8,12 et 8,16 (sl, 1H, NH indole).

EXEMPLE 5 : (R,S)N-(3-((1,1'-biphényl)-4-yl)-2-(mercapto-méthyl)-1-oxopropyl)-L-Tryptophane

STADE 1 : 3-(1,1'-biphényl)-4-yl)-alpha-[(diméthylamino) 20 méthyl]-propanoate de méthyle

On procède comme au stade 1 de l'exemple 2 à partir de 800 mg de parabromophényl, 112 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 7 ml de toluène, 4 ml d'une solution 2 mol/l de bicarbonate de sodium et 487 mg d'acide phénylboronique dans 1,6 ml d'éthanol, puis 25 chauffe à reflux pendant 18 heures. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore les solvants. On purifie sur silice avec pour éluant acétate d'éthyle-méthanol : 93-7 et obtient ainsi 0,625 g de produit attendu (huile jaune).

30 Analyses physiques :

RMN (δ , CDCl_3 , TMS)

2,26 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,61 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) ; 2,40 (dd, 2H) et 2,70 à 3,00 ($-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$) ; 7,22-7,49 (AA', BB', aromatique) ; 7,32 (m) 7,43 (m) 7,58 (d) (aromatique).

35 **STADE 2 :** iodure de 3-(1,1'-biphényl)-4-yl)-bêta-(méthoxycarbonyl)-N,N,N-triméthyl-propanaminium

On procède comme au stade 2 de l'exemple 2 à partir de 624,4 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, et obtient

ainsi 715 mg de produit attendu (solide blanc).

STADE 3 : 3-(1,1'-biphényl)-4-yl)-alpha-méthylène-propanoate de méthyle

On procède comme au stade 3 de l'exemple 2 à partir de 5 715 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, et obtient ainsi 393 mg de produit attendu (solide blanc).

STADE 4 : acide alpha-[(acétylthio) méthyl]-3-(1,1'-biphényl)-4-yl)-propanoïque

On procède comme au stade 4 de l'exemple 2 à partir de 10 350 mg du produit obtenu au stade 3 ci-dessus et obtient ainsi 405 mg de produit attendu.

Analyses physiques :

IR (CHCl₃) (cm⁻¹)

>=0

1750 - 1700

15 Aromatiques

1600 - 1515 - 1487.

STADE 5 : ester éthylique du N-[2-[(acétylthio) méthyl]-3-(3-(1,1'-biphényl)-4-yl)-1-oxopropyl]-L-Tryptophane

On procède comme au stade 5 de l'exemple 2 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 4 ci-dessus. Après purifi-
20 cation sur silice avec pour éluant chloroforme-acétate d'éthyle : 85-15, on obtient 65 mg de produit attendu (huile marron).

STADE 6 : (R,S)N-(3-((1,1'-biphényl)-4-yl)-2-(mercapto-méthyl)-1-oxopropyl)-L-Tryptophane

25 On procède comme au stade 6 de l'exemple 2, à partir de 65 mg du produit obtenu au stade 5 ci-dessus, purifie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-méthanol-acide acétique : 89,5-10-0,5 et obtient ainsi 10 mg de produit attendu (huile marron).

30 **Analyses physiques :**

RMN (CDCl₃, 1H) mélange de 2 diastéréoisomères 50/50

1,36 et 1,59 (t, 1H, SH) ; 2,20 à 3,40 (m, 7H) ; 4,88 (m, CH) ; 5,94 (d, NH) ; 6,55 et 6,99 (d, 1H, H₂ indole) ; 6,80 à 7,90 (m, 13H).

35 **EXEMPLE 6** : (R,S) N-(2-(mercaptométhyl) 1-oxo-3-(4-(phénylméthoxy) phényl) propyl-L-Tryptophane

STADE 1 : 3-(4-(phénylméthoxy) phényl)-alpha-[(diméthylamino) méthyl]-propanoate de méthyle

On procède comme au stade 1 de l'exemple 1, en utilisant au lieu du 3-bromobenzyle bromide, le 4-benzyloxybenzyle iodide, préparé à partir du 4-benzyloxybenzyle chloride selon les méthodes usuelles par action de l'hydrure de sodium dans 5 l'acétone anhydre puis 2 h au reflux et purification sur silice. En procédant comme au stade 1 de l'exemple 1 à partir de 768 mg de diméthylamino propanoate de méthyle, on obtient une huile jaune que l'on purifie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-méthanol : 92-8. On obtient ainsi 316 10 mg de produit attendu.

STADE 2 : iodure de 3-(4-(phénylméthoxy) phényl)-béta-(méthoxycarbonyl)-N,N,N-triméthyl-propanaminium

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 315,8 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et obtient 15 ainsi 246 mg de produit attendu utilisé tel quel au stade suivant.

STADE 3 : 3-(4-(phénylméthoxy) phényl)-alpha-méthylène-propa-noate de méthyle

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1 à partir de 20 246 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus et obtient ainsi 136,11 mg de produit attendu (solide blanc).

STADE 4 : acide alpha-[(acétylthio) méthyl]-3-(4-(phényl-méthoxy) phényl) propanoïque

On procède comme au stade 4 de l'exemple 1, à partir de 25 136 mg du produit obtenu au stade 3 ci-dessus et obtient ainsi 149 mg de produit attendu (gomme marron).

Analyses physiques :

IR (CHCl₃) (cm⁻¹)

>=O

1693

30 Aromatiques

1611 - 1580 - 1512.

STADE 5 : ester éthylique du N-[2-[(acétylthio) méthyl]-3-(4-(phénylméthoxy) phényl)-1-oxopropyl]-L-Tryptophane

On procède comme au stade 5 de l'exemple 1 à partir de 149 mg du produit obtenu au stade 5 ci-dessus, purifie sur 35 silice avec pour éluant chloroforme-acétate d'éthyle : 85-15 et obtient ainsi 42 mg de produit attendu (huile).

STADE 6 : (R,S) N-(2-(mercaptométhyl) 1-oxo-3-(4-(phényl-méthoxy) phényl) propyl-L-Tryptophane

On procède comme au stade 6 de l'exemple 1 à partir de 42 mg du produit obtenu au stade 5 ci-dessus et obtient ainsi 16 mg de produit attendu (gomme jaune).

Analyses physiques :

5 RMN (CDCl_3 , 1H, 300 MHz) mélange de 2 diastéréoisomères 50/50 1,31 et 1,55 (t, 1H, SH) ; 2,27 à 3,40 (m, 7H) ; 4,85 (m, 1H, CH) ; 5,90 (d, 1H, NH) ; 5,00 et 5,03 (s, 1H, O-CH_2) ; 6,51 et 7,0 (d, 1H) ; 6,8 à 7,6 (m, 17H) ; 7,99 et 8,06 (sl, 1H, NH).

10 **EXEMPLE 7 : (R) et (S) N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercapto-méthyl)-1-oxopropyl]-4-(2-thiényl)-L-Phénylalanine (isomères A et B)**

On procède comme à l'exemple 4, en utilisant au stade 5 de l'exemple 4, au lieu du L-Tryptophan-éthylester-hydro-
15 chloride, le composé correspondant dans lequel le radical indole est remplacé par un radical (1,1'-(thiényl) phényl-4-yl) ce composé étant préparé selon les méthodes usuelles (telles que par exemple dans la référence : J. Org. Chem. 1992, 57, 379-381), à partir de l'acide 2-thiényl boronique
20 acide et de la N-boc-L-Tyrosine ester (comme indiqué au stade 1 de l'exemple 10 ci-dessus).

A l'issue du stade 5, on obtient ainsi un mélange des 2 stéréoisomères qui sont séparés par chromatographie sur silice avec pour éluant chloroforme-acétate d'éthyle : 90-10.
25 On opère ensuite comme au stade 6 de l'exemple 4 à partir de chacun des diastéréoisomères ainsi séparés et obtient ainsi les deux produits attendus.

Analyses :

Isomère A :

30 $\alpha_D = -24^\circ$ à la concentration de 0,5 dans le diméthylformamide.

Spectre RMN (DMSO 250 MHz)

2,20 à 3,14 (7H) : les CH_2 et CH ; 4,27 (q, 1H) : CH ; 6,99 (2H, protons aromatiques) ; 7,10 à 7,50 (10H, les autres
35 aromatiques) ; 7,72 (d) (1H, NH).

Isomère B :

$\alpha_D = +17,3^\circ$ à la concentration de 0,9 dans le diméthylformamide.

Spectre RMN (DMSO)

2,20 à 3,25 (7H, les CH₂ et CH) ; 4,27 (ml, 1H, CH) ; 7,00 à 7,60 (11H, les aromatiques).

EXEMPLE 8 : N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopro-
5 pyl]-7-(phénylméthoxy)-Tryptophane

On procède comme à l'exemple 4, en utilisant au stade 5 de l'exemple 4, au lieu du L-Tryptophan-éthylester-hydrochloride, le composé correspondant dans lequel le radical indole est substitué sur le reste phényle de l'indole en
10 ortho par un radical benzyloxy, ce composé étant commercial sous forme d'acide.

On obtient ainsi le produit attendu.

Analyses :

Spectre RMN (DMSO 300 MHz)

15 5,23 (s, 2H, OCH₂) ; 2,2 à 3,5 (7H, CH₂ et CH) ; 4,40 (m, 1H, CH) ; 6,68 (m, 1H) - 6,85 (m, 1H) - 6,95 à 7,55 (m, 11H, protons aromatiques) ; 8,05 (m, proton mobile 1H) ; 10,80 à 10,92 (m, 1H, proton mobile).

EXEMPLE 9 : (S,S)N-(2-((1,1'-biphényl)-4-yl)-1-(1H-tétrazol-
20 5-yl)éthyl)-alpha-(mercaptométhyl)-benzènepropanamide

STADE 1 : [2-(R*,R*)] 2-[(acétylthio) méthyl] N-[2-[(1,1'-biphényl)-4-yl]-1-[1-(2-cyanoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl] éthyl]-benzènepropanamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 16, en utili-
25 sant à l'étape b) au lieu du L-Tryptophan-méthylester, le composé (S) 5-[1-amino-2-[(1,1'-biphényl)-4-yl]-éthyl]-1H-tétrazole-1-propanenitrile, (préparé comme indiqué dans la référence J. of Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1995, p. 147).

30 On obtient ainsi le produit attendu.

Analyses :

$\alpha_D = -32^\circ$ dans le méthanol à la concentration de 0,5.

RMN : CDCl₃ 300 MHz

6,94 à 7,14 (m, H, protons aromatiques sur phényl) ; ~2,5 à
35 2,75 (2H, CH₂-phényle) ; 4,27 à 4,45 (dt, 2H, -CH₂-CH₂-CN) ;
3,37 (d, 2H, CH₂-biphényle) ; 2,45 à ~2,70 (dt, 2H, CH₂-CH₂-CN) ; 3,37 (d, 2H, CH₂-biphényle) ; 6,17 (d, 1H, CONH) ; 5,38
(q, 1H, CH-CH₂-biphényle) ; ~2,73 (m, 1H, -CH-CH₂-phényle) ;

2,94 (d, 2H, CO-S-CH₂-) ; 2,28 (s, 3H, CH₃-CO-) ; 7,19 à 7,45 (système AA'-BB', Protons aromatiques biphényle).

STADE 2 : (S,S)N-(2-((1,1'-biphényl)-4-yl)-1-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl)-alpha-(mercaptométhyl)-benzèneopropanamide

5 On introduit 300 mg du produit obtenu au stade 1, 8 ml de méthanol, 4 ml de tétrahydrofurane, 0,5 ml de 1,2-éthane dithiol, puis 5,6 ml de soude 1N.

On agite à température ambiante pendant 20 heures.

On dilue à l'eau, extrait une fraction neutre par une
10 solution de chloroforme à 10 % de méthanol et acidifie la phase aqueuse puis extrait par du chloroforme à 10 % méthanol.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chloroforme-méthanol : 90-10, on obtient 87 mg de
15 produit attendu (produit amorphe incolore).

$\alpha_D = \pm 0^\circ$ à la concentration de 0,5 dans le méthanol.

Analyses :

RMN (DMSO 300 MHz)

5,45 (m, CO-NH-CH-CH₂) - 8,59 (d, mobile, CO-NH-CH-CH₂) ;
20 2,29 (m, 1H) - 2,60 (m, 3H) - 2,79 (m, 1H) - 3,16 (dd, 1H) - 3,30 (dd, 1H, les CH₂ et CH₂-CH-CH₂) ; 7,00 à 7,60 (14 protons aromatiques).

EXEMPLE 10 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl] 4-(2-thiényl) L-phénylalanine

25 **STADE 1** : ester méthylique de la N-[(1,1-diméthyléthoxy) carbonyl]-4-(2-thiényl)-L-Phénylalanine

On introduit 417,5 mg d'ester méthylique de la N-[(1,1-diméthyléthoxy) carbonyl]-O-[(trifluorométhyl) sulfonyl]-L-Tyrosine (obtenu comme indiqué dans J. Org. Chem. 1992, 97, 30 379), 10 ml de toluène, 248 mg d'acide thiophène-2-boronique et 202 mg de bicarbonate de potassium, et agite la solution pendant 15 minutes à température ambiante. On ajoute à 90°C, 338,6 mg de tétrakis (thiophénylphosphine) Pd0 et chauffe la solution à 90°C pendant 3 heures. On ajoute 20 ml d'eau,
35 extrait avec l'acétate d'éthyle, filtre la phase organique, effectue 2 lavages avec une solution de chlorure de sodium saturée, sèche les phases organiques. Après purification sur silice avec pour éluant (hexane-acétate d'éthyle : 6-4). On

obtient 211 mg de produit attendu.

Analyses physiques :

IR (CHCl₃) (cm⁻¹) -

C-NH 3438

5 C=O 1742 - 1710

Système conjugué

+ Aromatique

+ Amide II

1610 - 1567 - 1535 - 1501

STADE 2 : chlorhydrate de l'ester méthylique de la 4-(2-thiényl)-L-Phénylalanine

On mélange 277 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 1,2 ml d'acétate d'éthyle et 2,77 ml d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle, et agite à température ambiante pendant ~ 2 h 15.

15 On concentre la solution, place à ~ 4°C et sèche. On obtient ainsi 104,2 mg de produit attendu (cristaux blancs).

Analyses physiques :

RMN (CDCl₃, 1H, δ ppm)

7,14 (dd, 1H, Ar) ; 7,53 (m, 2H, Ar) ; 7,28 et 7,05 (2H, Ar) ; 4,32 (t, 1H, -CO-CH-N) ; 3,14 (dd, 2H) ; 8,53 (s, 3H, NH₃).

STADE 3 : Ester éthylique de la (S) N-[2-(acétylthio)méthyl]-1-oxo-3-phénylpropyl]-4-(2-thiényl)-L-Phénylalanine

On mélange 100 mg d'acide (S) alpha-[(acétylthio)

25 méthyl]-benzènepranoïque (dont la préparation et la résolution sont décrites dans Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1987, 666, Vol. 243), avec 148 mg de BOP puis 80 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus dissous dans 2 ml de chlorure de méthylène. On agite deux heures à

30 température ambiante puis évapore. Après purification sur silice avec pour éluant chloroforme-acétate d'éthyle : 85-15, on obtient 122 mg de produit attendu (mousse blanche).

Analyses physiques :

RMN (CDCl₃)

35 2,35 (s, 3H, SAc) ; 2,5-3,2 (m, 7H, CH-CH₂) ; 3,7 (s, 3H, COOMe) ; 4,8 (q, 1H, CH) ; 5,8 (d, 1H, NH) ; 7,1-7,4 (m, 12H, Ar).

STADE 4 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl] 4-

(2-thiényle) L-phénylalanine

On introduit le produit obtenu au stade 3 ci-dessus, dans 1,5 ml de tétrahydrofurane et ajoute 0,75 ml d'eau puis, après dégazage de la solution, 33 mg d'hydroxyde de lithium sont introduits à température ambiante. On agite 1,2 heures à température ambiante puis ajoute 4 ml d'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 2. Après extraction au chlorure de méthylène et purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-méthanol-acide acétique : 10-89,5-0,5, on obtient 65 mg de produit attendu.

Analyses physiques :

Tgomme : 69-71°C

RMN (1H, CDCl₃, 300 MHz, δ)

1,40 (t, 1H, SH) ; 2,53 (m, 2H) ; 2,7 à 3,0 (m, 3H) ; 3,05 (dd, 1H) ; 3,22 (dd, 1H) ; 4,85 (m, 1H, CH) ; 5,90 (m, 1H, NH) ; 6,80 à 7,50 (m, 12H, H aromatiques).

EXEMPLE 11 : (S)N-[2-(mercaptométhyle)-1-oxo-3-phénylpropyle] 4-(1-naphtyle)-L-phénylalanine

STADE 1 : ester méthylique de la N-[(1,1-diméthyléthoxy) carbonyl]-4-(1-naphtyle)-L-Phénylalanine

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir d'ester méthylique de la N-[(1,1-diméthyléthoxy) carbonyl]-O-[(trifluorométhyle) sulfonyl]-L-tyrosine (préparé comme indiqué au stade 1 de l'exemple 10), 10 ml de toluène, 282 mg d'acide naphthalène boronique et 169,7 mg de bicarbonate de sodium, agite la solution pendant 15 minutes, puis ajoute 94,77 mg de 5-tétrakis (triphénylphosphine). On obtient ainsi 165,7 mg de produit attendu.

Analyses physiques :30 IR CHCl₃ (cm⁻¹)

NH	3435
>=O	1742 - 1711
Aromatique + Amide II	1600 - 1590 - 1503

STADE 2 : Chlorhydrate de l'ester méthylique de la 4-(1-naphtyle)-L-Phénylalanine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et obtient le produit attendu.

STADE 3 : ester méthylique de la N-[2-[(acétylthio) méthyl] 1-oxo 3-phénylpropyl]-4-(1-naphtyl)-L-Phénylalanine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 10 à partir du produit obtenu au stade 2 ci-dessus et obtient le produit attendu.

STADE 4 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl] 4-(1-naphtyl)-L-phénylalanine

On procède comme au stade 4 de l'exemple 10 à partir du produit obtenu au stade 3, ci-dessus et obtient le produit attendu. F = 158°C.

Analyses physiques :

RMN (DMSO, 300 MHz, δ)
1,95 (t, 1H, SH) ; 2,27 (m, 1H) ; 2,50 à 3,0 (m, 5H) ; 3,27 (dd, 1H) ; 4,40 (m, dd après échange, 1H, CH-NHCO) ; 7,08 à 8,0 (m, 18H, H aromatiques + CONH).

EXEMPLE 12 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl] 4-(4-méthoxyphényl) L-phénylalanine

STADE 1 : ester méthylique de la N-[(1,1-diméthyléthoxy) carbonyl]-4-(4-méthoxyphényl)-L-Phénylalanine

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 en utilisant au lieu de l'acide thiophène-2-boronique, l'acide 4-méthoxy benzèneboronique à partir de 351,6 mg d'ester méthylique de la N-[(1,1-diméthyléthoxy) carbonyl]-O-[(trifluorométhyl) sulfonyl]-L-tyrosine (préparé comme indiqué au stade 1 de l'exemple 10), 10 ml de toluène, 250 mg d'acide 4-méthoxy-benzène boronique, 170,3 mg de bicarbonate de potassium et 190,17 mg de 5-tétrakis (triphényl phosphine) Pd(O). On obtient ainsi 199 mg de produit attendu.

Analyses physiques :

IR CHCl₃ (cm⁻¹)

NH	3440
C=O	1742 - 1710
Aromatiques + Amide II	1610 - 1500

STADE 2 : chlorhydrate de l'ester méthylique de la 4-(4-méthoxyphényl)-L-Phénylalanine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 1 ml d'acétate d'éthyle et 1,8 ml d'une solution saturée d'acide

chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 81 mg de produit attendu.

Analyses physiques :

RMN (CDCl₃ + quelques gouttes de MeOD/TMS, δ ppm)

5 3,15 (2H, d, CH₂) ; 3,67 (3H, s, O-Me) ; 3,7 (3H, s, ester méthylique) ; 4,1 (1H, t, CH) ; 6,82 (2H, d, aromatiques) ; 7,14 (2H, d, aromatiques) ; 7,36 (2H, d, aromatiques) ; 7,4 (2H, d, aromatiques).

STADE 3 : ester méthylique de la (S) N-[2-[(acétylthio) méthyl]-1-oxo-3-phénylpropyl]-4-(4-méthoxyphényl)-L-Phénylalanine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 10, à partir de 80 mg d'acide (S) alpha-[(acétylthio) méthyl]-benzènepropa-
noïque (préparé selon la référence indiquée au stade 3 de
15 l'exemple 10), 2 ml de chlorure de méthylène, 0,07 ml de triéthylamine, 106 mg de BOP et 60 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, dissous dans 1 ml de chlorure de méthylène. On obtient ainsi 82 mg de produit attendu.

STADE 4 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-4-
20 (4-méthoxyphényl)-L-phénylalanine

On procède comme au stade 4 de l'exemple 10 à partir de 68 mg du produit obtenu au stade 3 ci-dessus, dissous dans 2 ml de tétrahydrofuranne, 1 ml d'eau et 17 mg de lithine monohydrate. On obtient ainsi 40 mg de produit attendu
25 (solide blanc).

Analyses physiques :

RMN (DMSO/TMS, δ ppm)

1,81 (1H, m large, SH mobile) ; 2,29 (1H, m, CH) ; 2,50 à 3,20 (6H, m, CH₂) ; 3,78 (3H, s, OMe) ; 4,49 (1H, m, CH) ;
30 8,29 (1H, dl, CO-NH mobile) ; 7,00 (2H, dl, aromatiques) ; 7,10 à 7,30 (8H, m, aromatiques) ; 7,25 à 7,60 (3H, m, aromatiques) ; 12,80 (1H, m large, OH mobile).

EXEMPLE 13 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl] béta-phényl-phénylalanine

35 **STADE 1** : trifluorométhanesulfonate de l'ester méthylique de la béta-phényl-L-Phénylalanine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 500 mg d'ester méthylique de la N-[(1,1-diméthyléthoxy)

carbonyl] bêta-phényl-L-Phénylalanine (préparé à partir de la LBoc 3-3-diphénylalanine (commercial) par estérification selon des méthodes connues de la chimie peptidique: par exemple EDC, MeOH, CH₂Cl₂), 10 ml de chlorure de méthylène et 5 ml d'acide trifluoroacétique. On obtient ainsi 361 mg de produit attendu (solide jaune).

Analyses physiques :

RMN (CDCl₃ + quelques gouttes de MeOD/TMS, δ ppm)
3,33 (3H, s, ester méthylique) ; 4,13 (1H, d, CH) ; 4,8 (1H, d, CH) ; 6,96 à 7,08 (10H, m, aromatiques).

STADE 2 : ester méthylique de la (S) N-[2-[(acétylthio) méthyl]-1-oxo-3-phénylpropyl]-bêta-phényl-L-Phénylalanine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 10 à partir de 221 mg d'acide (S) alpha-[(acétylthio) méthyl]-benzènepropa-15 noïque (préparé selon la référence indiquée au stade 3 de l'exemple 10), 343 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 8 ml de chlorure de méthylène anhydre, 0,28 ml de triéthylamine et 410 mg de BOP.

On obtient ainsi 372 mg de produit attendu (mousse 20 blanche).

STADE 3 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl] bêta-phényl-phénylalanine

On procède comme au stade 4 de l'exemple 10 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, dissous dans 25 2 ml de tétrahydrofuranne, 1 ml d'eau et 53 mg de lithine monohydrate. On obtient ainsi 165 mg de produit attendu (mousse blanche).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{+12}$ à la concentration de 0,5 dans le chloroforme.

30 Analyses physiques :

IR CHCl₃ (cm⁻¹)

=C-NH

3428

>=O

1753 - 1719 - 1678

SH

2568

35 Aromatiques et amide II 1603 - 1585 - 1510 - 1497

Absorption générale type acide.

EXEMPLE 14 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl] S-phényl-L-Cystéine

STADE 1 : ester méthylique de la S-phényl-L-Cystéine

On procède de façon analogue à la méthode décrite dans Tet. Lett., 1995, 36, 4133, en partant de la NBOC L Cystéine méthylester, suivi d'une déprotection de l'azote selon une technique classique (par exemple TPA/CH₂Cl₂) et obtient ainsi le produit attendu.

STADE 2 : ester méthylique de la (S) N-[2-[(acétylthio) méthyl]-1-oxo-3-phénylpropyl]-S-phényl-L-Cystéine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 10, à partir de 400 mg d'acide (S) alpha-[(acétylthio) méthyl]-benzènepropionique (préparé selon la référence indiquée au stade 3 de l'exemple 10), 5 ml de chlorure de méthylène, 0,36 ml de triéthylamine, 521 mg de BOP et 280 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dissous dans 5 ml de chlorure de méthylène. On obtient ainsi 389 mg de produit attendu.

STADE 3 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl] S-phényl-L-Cystéine

On introduit 128 mg de produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 0,38 ml de soude molaire et 2 ml de méthanol. La solution est acidifiée à pH 1 par ajout d'acide chlorhydrique molaire, puis extraite avec un mélange binaire de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle. Après séchage et évaporation, le produit est purifié par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-méthanol-acide acétique : 89,5-10-0,5. On obtient ainsi 73 mg de produit attendu (mousse blanche).

Analyses physiques :

RMN (CDCl₃/TMS, δ ppm)

1,56 (1H, t, SH mobile) ; 2,45 à 2,95 (5H, m, CH et CH₂) ; 3,30 (1H, dd, J = 14 et 6, H de CH₂) ; 3,46 (1H, dd, J = 14 et 4,5, H de CH₂) ; 4,72 (1H, dd après échange, CH) ; 6,14 (1H, d, NH de l'amide mobile) ; 7,10 à 7,41 (10H, m, aromatiques).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D = +30,4^\circ$ à la concentration 0,5 dans le chloroforme.

EXEMPLE 15 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl] 5-(phénylméthoxy)-D,L-Tryptophane

STADE 1 : ester méthylique du 5-(phénylméthoxy)-D,L-

Tryptophane

On introduit 300 mg de Tryptophane-5-O-benzyl racémique (commercial) dans un mélange de 15 ml de méthanol et de 3 ml de chlorure d'acétyle, laisse 24 h à température ambiante, puis saponifie jusqu'à pH = 8 et extrait à l'acétate d'éthyle. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-méthanol : 90-10, on obtient 210 mg d'ester attendu.

STADE 2 : ester méthylique du (S)N-[2-(acétylthio) méthyl]-1-oxo-3-phénylpropyl]-5-(phénylméthoxy)-D,L-Tryptophane

On procède comme au stade 3 de l'exemple 10, à partir de 150 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus. On obtient ainsi 280 mg de produit attendu.

STADE 3 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-5-(phénylméthoxy)-D,L-Tryptophane

On procède comme au stade 4 de l'exemple 10 et obtient ainsi 150 mg de produit attendu.

Analyses physiques :

Produit sous forme de deux diastéréoisomères

20 Mousse blanche Tgomme : 67-69°C

IR CHCl₃ (cm⁻¹)

=C-NH 3480 - 3424

C=O 1754 - 1720 - 1673

SH 2567

25 hétérocycles

+ aromatiques

+ amide II

} 1625 - 1604 - 1585 - 1511 - 1498 - 1484

RMN (CDCl₃/300 MHz)

Mélange de deux diastéréoisomères

30 1,34 et 1,54 (t, 1H, SH) ; 2,46 (m, 2H) ; 2,7 à 3,25 (m, 5H) ; 4,81 (m, 1H) ; 5,09 (m, 2H) ; 5,94 (m, 1H) ; 6,41 (sl, 1H, H₂ indole) ; 6,90 à 7,47 (m, 15H) ; 7,90 et 8,01 (sl, 1H, NH indole).

EXEMPLE 16 : ester méthylique du (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-L-Tryptophane

STADE 1 : Acide (S) alpha-[(acétylthio) méthyl]-benzène-panoïque

a) Préparation du chlorure d'acide

On introduit 615 mg d'acide (obtenu comme indiqué dans la référence : Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1987, 666, vol. 243), 0,4 ml de chlorure de thionyle, agite à la température ambiante pendant 2 heures puis chasse le chlorure de thionyle.

b) Réaction d'amidification

On dissout le résidu obtenu ci-dessus en a) dans 3 ml de chlorure de méthylène puis ajoute sous agitation, 300 mg de DMAP et lentement une solution de 650 mg de L-tryptophane méthylester (libéré de son chlorhydrate) et 6 ml de chlorure de méthylène. On agite à température ambiante pendant 2 heures, dilue à l'eau, décante et poursuit l'extraction par du chlorure de méthylène.

c) Après purification du produit obtenu ci-dessus en b), par chromatographie sur silice avec pour éluant chloroforme-acétate d'éthyle : 98-2, on obtient 574 mg de produit attendu (produit amorphe incolore).

$[\alpha]_D = -44^\circ$, à la concentration de 0,5 dans le méthanol.

RMN ($CDCl_3$)

2,75 à 3,10 (m, 4H, les 3 CH_2), 3,24 (d, 2H) ; 7,02 à 7,40 (m, 7H, protons aromatiques) ; 7,34 (dl, 1H), 7,53 (dl, 1H).

STADE 2 : ester méthylique du (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-L-Tryptophane

On introduit 150 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 10 ml de méthanol, refroidit à $0^\circ C$ et introduit lentement 3,6 ml de soude 0,1 N. Puis on agite à $0^\circ C$ pendant deux heures. On chasse le méthanol sous vide à température ambiante et extrait par du chloroforme à 20 % de méthanol. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chloroforme-acétate d'éthyle 98-2, on obtient 78 mg de produit attendu (produit amorphe incolore).

$[\alpha]_D = +14,4^\circ$, à la concentration de 0,5 dans le méthanol.

Analyses physiques :

Microanalyse :

35	Calculé	Trouvé
C %	66,64	67,1
H %	6,10	6,3
N %	7,06	6,2

S % 8,09 7,6
 IR CHCl_3 (cm^{-1})
 =C-NH 3479 - 3404
 C=O 1740
 5 Hétérocycle } 1620 - 1604 - 1585 - 1553 - 1511 -
 + Aromatique 1401
 RMN (CDCl_3 /300 MHz)
 2,49 (m, 2H, les (CH_2) -CH et CH_2 -CH- CH_2) ; 2,70 à 2,95 (m, 3H) ; 3,29 (d, 2H) ; 7,05 à 7,38 (m, les protons aromati-
 10 ques) ; 7,56 (d, 1H).

EXEMPLE 17 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-L-Tryptophane

La phase aqueuse du produit de l'exemple 16 est acidifiée par addition d'acide chlorhydrique et on extrait le
 15 précipité gommeux obtenu par du chloroforme à 20 % de méthanol. Pour purification, on dissout les 59 mg ainsi obtenus dans 5 ml de soude 0,1N, acidifiée par de l'acide chlorhydrique, filtre, lave et sèche sous pression réduite à température ambiante. On obtient ainsi 42 mg de produit attendu
 20 (produit amorphe, incolore). $[\alpha]_D^{+15,2^\circ}$, à la concentration de 0,5 dans le méthanol.

Analyses :

IR CHCl_3 (cm^{-1})
 =C-NH 3477 - 3423
 25 + absorption générale
 C=O 1722 - 1669
 Hétérocycle } 1604 - 1585 - 1514 - 1498
 + Aromatique + Amide II

EXEMPLE 18 : ester méthylique du (R)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-L-Tryptophane

30 **STADE 1 : ester méthylique du (R) N-[2-[(acétylthio) méthyl]-1-oxo-3-phénylpropyl]-L-Tryptophane**

On procède comme au stade 1 de l'exemple 16 en utilisant, à la place du sel d'éphédrine lévogyre, le sel d'éphédrine dextrogyre ($F=130^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{+49,6^\circ\text{C}}$, à la concentration
 35 0,5 dans le méthanol. On obtient ainsi 525 mg de produit attendu (produit amorphe incolore). $[\alpha]_D^{+32,8^\circ}$, à la concentration 0,5 dans le méthanol.

Analyses physiques :RMN CDCl₃

2,29 (s, CH₃-CO) ; 2,80 à 3,00 (m, 3H) ; 3,20 (dd, 1H) ; 3,08 (d, 2H) ; 2,54 (m) ; 3,60 (s, 1H) ; 4,87 (m, 1H) ; 5,89 (dl 5 peu mobile) ; 6,89 (d, sl après échange) ; 7,92 (sl, peu mobile) ; 7,00 à 7,31 (m, 9H, Aromatiques).

STADE 2 : ester méthylique du (R)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl] L-Tryptophane

On procède comme au stade 2 de l'exemple 16, à partir de 10 150 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 10 ml de méthanol et 3,6 ml de soude 0,1N. On obtient ainsi 60 mg de produit attendu (solide amorphe rosé). $[\alpha]_D = -17,6^\circ$ à la concentration de 0,5 dans le méthanol.

Analyses physiques :

15 Microanalyse :

	Calculé	Trouvé
C %	66,64	66,5
H %	6,10	6,1
N %	7,06	6,8
20 S %	8,09	8,0
O %	12,11	
IR CHCl ₃ (cm ⁻¹)		
=C-NH	3479 - 3424	
C=O	1740 - 1672	
25 Hétérocycle +	1620 - 1604 - 1585 - 1553 - 1511 - 1497	
Aromatique +		
Amide		

Faible absorption = 2870 (région SH).

EXEMPLE 19 : (R)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]

30 L-Tryptophane

On procède comme à l'exemple 17 à partir du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 18, et obtient ainsi 54 mg de produit attendu (solide incolore). $[\alpha]_D = -18,4^\circ$, à la concentration 0,5 dans le méthanol.

35 Analyses physiques :

Microanalyse :

	Calculé	Trouvé
C %	65,95	65,2

H %	5,80	5,7
N %	7,32	7,1
S %	8,38	8,1
O %	12,55	
5 IR CHCl ₃ (cm ⁻¹)		
=C-NH	3478 - 3420	
C=O	1735 - 1722 - 1669	
Hétérocycle +	} 1621 - 1604 - 1585 - 1514 - 1498	
Aromatique +		
10 Amide II		

Faible absorption à 2580 (région SH).

EXEMPLE 20 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-L-phénylalanine

STADE 1 : ester (1,1-diméthyléthylque) de la (S) N-[2-
15 [(acétylthio) méthyl]-1-oxo-3-phénylpropyl]-L-Phénylalanine

On procède comme aux étapes a, b et c du stade 1 de l'exemple 16 en utilisant à l'étape a) le même sel d'éphédrine lévogyre et à l'étape c), au lieu de la L-Tryptophane méthylester, l'ester terbutylique de la L-phénylalanine
20 (libéré de son chlorhydrate). On obtient ainsi le produit attendu $[\alpha]_D = -44^\circ$, à la concentration 0,5 dans le méthanol.

Analyses physiques :

RMN :

5,79 (dl) ; 4,59 (m) ; 2,34 (s) ; 2,55 (m) 1H ; 2,76 à 3,10
25 (m) 7H ; 1,33 (s) ; 7,10 à 7,25 (m, Protons aromatiques).

STADE 2 : (S)N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-L-phénylalanine

a) Déblocage de la fonction acide :

On introduit 370 mg du produit obtenu au stade 1 ci-
30 dessus, et 4 ml de chlorure de méthylène, refroidit à 0°C et introduit 2 ml d'acide trifluoroacétique. On agite 1h à 0°C, puis à température ambiante pendant 2 heures.

Après avoir chassé solvants et réactifs, on purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant chloroforme-
35 méthanol : 90-10. On obtient ainsi 246 mg de produit attendu (produit jaune paille) amorphe. $[\alpha]_D = -7,2^\circ$, à la concentration 0,5 dans le méthanol.

b) Clivage du thioacétate :

On introduit 100 mg de l'acide obtenu en a) ci-dessus et 3 ml de méthanol, refroidit à 0°C, introduit 3 ml de soude 0,1 N et agite à 0°C pendant 2 heures. On chasse le méthanol, dilue à l'eau, acidifie par addition d'acide chlorhydrique 2N, filtre, lave à l'eau et sèche. On obtient ainsi 68 mg de produit attendu (produit amorphe incolore). $[\alpha]_D^{+8}$, à la concentration 0,5 dans le méthanol.

Analyses physiques :IR CHCl_3 (cm^{-1})

10 =C-NH 3428
C=O 1722 (acide) - 1672 (amide)
Aromatiques + } 1604 - 1585 - 1513 - 1497
Amide II

Faible absorption à 2570 (région SH).

15 **EXEMPLE 21** : (S)4-phényl-N-((2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl)-L-phénylalanine

STADE 1 : ester méthylique de la 4-phényl-L-Phénylalanine

a) Préparation du triflate

On introduit 1,18 g de N-BOC-L-tyrosine méthyl ester (S), 6 ml de chlorure de méthylène et 1,6 ml de pyridine. On refroidit à 0-5°C la solution obtenue puis introduit 0,8 ml d'anhydride trifluorométhane sulfonique. On agite 1h à 0°C, reprend à l'eau et extrait par du chlorure de méthylène), lave à la soude 1N puis par de l'acide chlorhydrique 1N et enfin à l'eau salée. On filtre et sèche.

Après purification par chromatographie avec pour éluant hexane-acétate d'éthyle : 70-30, on récupère 161 g du produit attendu (huile jaune paille). $[\alpha]_D^{+34,8}$, à la concentration de 1 dans le chloroforme.

30 **Analyses physiques :**

RMN CDCl_3

1,5 (s, O-terbut) ; 3,75 (s, OCH_3) ; - 5,0 (NH) ; - 4,65 (CH) ; 3 à 3,3 (CH_2).

b) Réaction de couplage :

35 On introduit 1,6 g du triflate préparé en a) ci-dessus, 35 ml de toluène, 920 mg d'acide benzène boronique à 98 % et 770 mg de bicarbonate de potassium. On agite 15 mn à température ambiante puis introduit 115 mg de tétrakis (triphényl-

phosphine) palladium (Pd^0) et chauffe à 90°C sous agitation pendant 2 h 30.

On dilue à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, filtre la phase organique et chasse les solvants.

- 5 Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant hexane-acétate d'éthyle : 70-30, on récupère 1,4 g de résine jaune. $[\alpha]_D^{+48^\circ}$, à la concentration de 1 dans le chloroforme.

c) Réaction de déblocage de la fonction amine

- 10 On introduit 1,4 g du produit obtenu en b) ci-dessus, 6 ml d'acétate d'éthyle puis 14 ml d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle et agite à température ambiante pendant 3 heures, puis concentre, glace, filtre et sèche. On obtient ainsi 960 mg de produit attendu
- 15 (cristaux incolores) $F = 230-232^\circ C$. $[\alpha]_D^{+11,6^\circ}$, à la concentration de 1 dans le méthanol.

Analyses physiques :

IR Nujol (cm^{-1})

C=O 1738

- 20 NH_2 déf. + aromatique 1595 - 1576 - 1518 - 1500

STADE 2 : ester méthylique de la (S) N-[2-[(acétylthio)méthyl]-1-oxo-3-phénylpropyl]-4-phényl-L-Phénylalanine

- On procède comme au stade 1 de l'exemple 16 en utilisant à l'étape c), le produit obtenu au stade 1 ci-dessus au lieu
- 25 du L-Tryptophane méthylester. On obtient ainsi le produit attendu (cristaux incolores). $F = 125^\circ C$. $[\alpha]_D^{-60^\circ}$, à la concentration 0,5 dans le méthanol.

Analyses physiques :

IR $CHCl_3$ (cm^{-1})

- 30 =C-NH 3420

C=O 1742 - 1682

aromatique + } 1600 - 1580 - 1510 - 1487

Amide II

- STADE 3 : (S)4-phényl-N-((2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phényl-propyl)-L-phénylalanine
- 35

On introduit 200 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 3 ml d'un mélange tétrahydrofurane/eau : 2/1 et 40 ml d'hydroxyde de lithium monohydrate et agite à

température ambiante pendant deux heures. Puis on dilue à l'eau, acidifie par de l'acide chlorhydrique et extrait par du chloroforme à 20 % de méthanol.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour 5 éluant chloroforme-méthanol 90-10, on obtient 31 mg de produit attendu (solide incolore). $[\alpha]_D^{+22} = +22^\circ$, à la concentration 0,5 dans le méthanol.

Analyses physiques :

RMN DMSO

10 1,90 (m, 1H, SH) ; 2,20 à 3,30 (m, 7H) ; 4,36 (m, 1H) ; 7,08 à 7,60 (m, 14H) ; 7,93 (m, 1H, NH) ; 7,02 à 7,60 (m) ~ 14 aromatiques.

EXEMPLE 22 : (S)N-(2-mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl)-O-phénylméthyl-L-Tyrosine

15 **STADE 1** : ester méthylique de la N-[2-[(acétylthio) méthyl]-1-oxo-3-phénylpropyl]-O-(phénylméthyl)-L-Tyrosine

On procède comme au stade 1 de l'exemple 16 en utilisant, à la place du L-Tryptophane méthylester, le trifluoroacétate de l'ester méthylique de la O-(phénylméthyl)-L-Tyrosine obtenu à partir de la N-Boc-O-benzyltyrosine L de la 20 façon suivante :

- 1) par couplage EDC + méthanol (+ HOBT) dans le chlorure de méthylène pour donner l'ester méthylique correspondant
 - 2) par déprotection du Boc avec chlorure de méthylène-acide
- 25 trifluoroacétique : 50-50 puis 1 h à 0°C et 2 h à température ambiante et évaporation.

On obtient ainsi le produit attendu.

Analyses RMN : ^1H

2,4 (s, 3H, SAc) ; 2,6 (m, 1H) ; 2,8 à 3,2 (m, 7H) ; 3,65 (s, 30 3H, COOMe) ; 4,8 (q, 1H, CH) ; 5,1 (s, 2H, CH₂O) ; 5,85 (d, 1H, NH) ; 6,9 (d, 2H, Ar) ; 7,1 (d, 2H, Ar) ; 7,3 à 7,6 (m, 10H).

STADE 2 : (S)N-(2-mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl)-O-phénylméthyl-L-Tyrosine

35 On procède comme au stade 4 de l'exemple 10 à partir du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et obtient ainsi le produit attendu.

Analyse :

SM : $M^+ = 449$

RMN : (δ , CHCl_3 , ppm) 250 MHz ; 1,37 (m, 1H, SH) ; 2,40 à 3,20 (m, 7H) ; 4,71 (m, 1H) ; 5,01 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 5,71 (d, 1H, NH) ; 6,88 (m, 2H) ; 7,0 à 7,4 (m, 12H).

5 **EXEMPLE 23** : (S)N-(2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl)-L-Tyrosine

STADE 1 : ester méthylique de la (S) N-[2-[(acétylthio)méthyl]-1-oxo-3-phénylpropyl]-L-Tyrosine

On introduit 120 mg de produit obtenu au stade 1 de l'exemple 22 dans 1 ml d'éthane thiol, puis ajoute 0,3 ml de $\text{BF}_3 \text{ OEt}_2$.

On laisse 3 heures à température ambiante puis verse dans 5 ml d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle puis évapore.

Après purification sur silice avec pour éluant acétate d'éthyle-chloroforme : 10-90, on obtient 50 mg de produit attendu.

Analyses :

SM : $415^+ = M^+$; $238 = M^+ - \text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})(\text{CH}_2\text{-phényl-OH})$;

$107^+ : \text{CH}_2\text{-phényl-OH}$; $178 : \text{Me-O-CO-(CH}_2\text{)-phényl-OH}$.

20 **STADE 2** : (S)N-(2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl)-L-Tyrosine

On procède comme au stade 4 de l'exemple 10 à partir du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et obtient ainsi le produit attendu

25 **Analyse :**

RMN : (300 MHz δ : DMSO)

1,86 (t, 1H, SH) ; 2,6 à 3,0 (m, 7H) ; 4,38 (m, 1H) ; 6,63 - 7,0 (m, 4H) ; 7,10 - 7,25 (m, 5H) ; 8,20 (d, 1H, NH) ; 9,18 (s, 1H, OH).

30 **EXEMPLE 24** : Ester méthylique du (R)N-(2-mercapto-1-oxo-3-phénylpropyl) L-Tryptophane

STADE 1 : ester méthylique du (R) N-[2-[(benzoylthio)méthyl]-1-oxo-3-phénylpropyl]-L-Tryptophane

On introduit 254 mg de chlorhydrate de l'ester méthylique du L-Tryptophane (commercial) dans 10 ml de dichlorométhane. Après addition de 0,278 mg de triéthylamine, on ajoute 442 mg de BOP puis en 10 minutes une solution de 286 mg d'acide (R) 2-(benzoylthio)-3-phénylpropanoïque

(préparé comme indiqué dans la référence J. Org. Chem. 1986, 51, 3664-3671 Bert Strijtveen and Richard M. Kelogg), dans 8 ml de dichlorométhane.

On ajuste ensuite le pH par addition de quelques gouttes de triéthylamine pour le rendre basique et agite à température ambiante, pendant une heure.

La solution organique est ensuite lavée successivement avec acide chlorhydrique 1N, eau déminéralisée, une solution aqueuse à 10 % de bicarbonate de sodium, eau + eau salée. On sèche, filtre et évapore. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 95-5, on obtient 211 mg du produit attendu (mousse incolore) isomère RS.

Analyses :

$[\alpha]_D^{+83,2^\circ}$, à la concentration 0,5 dans le méthanol.

IR (CHCl_3) (cm^{-1})

C=NH 3479 - 3418

C=O 1743 - 1678

Aromatiques +

hétérocycle + 1620 - 1597 - 1587 - 1513 - 1497 - 1490

amide II

STADE 2 : Ester méthylique du (R)N-(2-mercapto-1-oxo-3-phénylpropyl)-L-Tryptophane

On introduit 202 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, dans 10 ml de méthanol, refroidie à $20 \pm 5^\circ\text{C}$, ajoute 0,42 ml de soude N et agite 1 heure à cette température.

On acidifie ensuite par addition de 5 ml d'acide chlorhydrique 0,1N, extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, à l'eau et à l'eau salée et évapore à sec. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 95-5. On obtient ainsi 94 mg de produit attendu (mousse incolore).

$[\alpha]_D^{+8,16^\circ}$, à la concentration 0,49 dans le méthanol.

Analyses physiques :

Microanalyse :

	Calculé	Trouvé
C %	65,95	65,8

H %	5,80	5,9
N %	7,32	7,0
S %	8,38	8,3
IR CHCl_3 (cm^{-1})		
5 =C-NH	3479 - 3410 - 3306	
C=O	1741 - 1675	
Hétérocycle +	} 1620 - 1604 - 1584 - 1512 - 1498	
Aromatiques +		
Amide II		
10 SH	2534	

EXEMPLE 25 : (S)N-(2-mercapto-1-oxo-3-phénylpropyl) D-Tryptophane

STADE 1 : ester méthylique du (S) N-[2-[(benzoylthio)méthyl]-1-oxo-3-phénylpropyl]-D-Tryptophane

15 On procède comme au stade 1 de l'exemple 24 en utilisant, au lieu du chlorhydrate de l'ester méthylique de L-Tryptophane, le chlorhydrate de l'ester méthylique de D-Tryptophane et, au lieu de l'acide (R)-2-(benzoylthio)-3-phénylpropanoïque, l'acide (S)-2-(benzoylthio)-3-phénylpropanoïque (préparé selon la même référence). Après purification

20 par chromatographie sur silice avec pour éluant le mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 95-5, on obtient 564 mg de produit attendu (isomère SR) (mousse incolore). $[\alpha]_D^{25} = +85,09^\circ$, à la concentration 0,5 dans le méthanol.

25 Analyses

IR (CHCl_3) cm^{-1}		
=C-NH	3480	
C=O	1743 - 1678	
Aromatique +	} 1620 - 1598 - 1582 - 1514 - 1497 - 1490	
30 Système conjugué		
+ Amide II		

STADE 2 : ester méthylique du (S) N-[2-mercapto-1-oxo-3-phénylpropyl]-D-Tryptophane

On procède comme au stade 2 de l'exemple 24 à partir de

35 564 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus puis par acidification par addition de 15 ml d'acide chlorhydrique 0,1N. On obtient ainsi 378 mg de produit attendu (mousse blanche solide).

$[\alpha]_D = +8,30^\circ$, à la concentration de 0,53 % de méthanol.

Analyses :

IR (CHCl_3) (cm^{-1})

=C-NH 3480 - 3421

5 >=0 1740 - 1675

Système conjugué }

+ Aromatique } 1618 - 1600 - 1585 - 1512 - 1498

+ Amide II }

SH 2570

10 STADE 3 : (S)N-(2-mercapto-1-oxo-3-phénylpropyl)-
D-Tryptophane

On procède comme au stade 4 de l'exemple 10 à partir de 363 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus dans 15 ml de mélange tétrahydrofurane-eau 2-1 et 63 mg de lithine mono-
15 hydratée. On obtient ainsi 184 mg de produit attendu (mousse solide blanche).

$[\alpha]_D = -7,2^\circ$, à la concentration de 0,5 de méthanol

Analyses :

Microanalyse :

20	Calculé	Trouvé
C %	65,20	65,4
H %	5,47	5,5
N %	7,60	7,3
S %	8,70	8,3

25 IR CHCl_3 (cm^{-1})

=C-NH 3478 - 3418

+ absorption générale NH/OH

C=O 1722 - 1672

Hétérocycle + }

30 Aromatiques + } 1621 - 1604 - 1583 - 1513 - 1497

Amide II }

SH 2570

EXEMPLE 26 : (R)N-(2-mercapto-1-oxo-3-phénylpropyl)-L-Trypto-
phane

35 On procède comme au stade 4 de l'exemple 10 à partir de 130 mg du produit de l'exemple 24, 28 mg d'hydroxyde de lithium, eau et 5 ml d'un mélange tétrahydrofurane-eau : 2/1. On obtient ainsi 120 mg de produit attendu.

Analyses :IR CHCl_3 (cm^{-1})

=C-NH 3478 - 3415

absorption générale OH/NH

5 C=O 1722 - 1672

Hétérocycle + }

Aromatiques + } 1621 - 1604 - 1583 - 1498

Amide II)

SH 2574

10 **EXEMPLE 27 : (S)N-(2-mercapto-1-oxo-3-phénylpropyl)-L-Tryptophane**

STADE 1 : ester méthylique du (S) N-[2-[(benzoylthio)méthyl]-1-oxo-3-phénylpropyl]-L-Tryptophane

On procède comme au stade 1 de l'exemple 24 en utilisant, au lieu de l'acide (R)-2-(benzoylthio)-3-phénylpropanoïque, l'acide (S)-2-(benzoylthio)-3-phénylpropanoïque, et de même l'ester méthylique du L-Tryptophane. Après chromatographie sur silice avec pour éluant le mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 95-5, on isole 412 mg du produit attendu SS (mousse incolore).

 $[\alpha]_D = -68^\circ$, à la concentration 0,5 dans le méthanol.**Analyses**IR (CHCl_3) cm^{-1}

=C-NH 3479

25 C=O 1742 - 1676

Hétérocycle + }

Aromatiques } 1620 - 1603 - 1582 - 1514 - 1498 - 1490

+ Amide II)

30 **STADE 2 : ester méthylique du (S) N-[2-mercapto-1-oxo-3-phénylpropyl]-L-Tryptophane**

On procède comme au stade 2 de l'exemple 24, à partir de 496 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, dans 15 ml de méthanol et 1,07 ml de soude N. On obtient ainsi 272 mg de produit attendu. F = 117-119°C.

35 $[\alpha]_D = +24,8^\circ$, à la concentration 0,5 dans le méthanol.**Analyses**IR (CHCl_3) cm^{-1}

-NH 3479 - 3414 - 3370

>=0

1742 - 1667

Hétérocycle + }
 Aromatiques } 1620 - 1602 - 1580 - 1512 - 1498
 5 + Amide }

STADE 3 : (S)N-(2-mercapto-1-oxo-3-phénylpropyl)-L-Tryptophane

On procède comme au stade 4 de l'exemple 10 à partir de 249 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, dans 15 ml d'un mélange tétrahydrofurane-eau : 2-1 et 60 mg de lithine monohydratée.

On obtient ainsi 175 mg de produit attendu (mousse amorphe).

$[\alpha]_D^{25} = +28,8^\circ$, à la concentration 0,5 dans le méthanol.

15 Analyses :

Microanalyse :

	Calculé	Trouvé
C %	65,20	65,8
H %	5,47	5,6
20 N %	7,60	7,2
S %	8,70	8,1
IR CHCl_3 (cm^{-1})		
-NH		3478 - 3408 - 3375
Absorption générale OH/NH		
25 >=0		1743 - 1721 - 1667

Système conjugué }
 Aromatiques + } 1604 - 1586 - 1513 - 1497
 Amide II }

EXEMPLE 28 : (S)alpha-(mercaptométhyl)-N-(7-phénoxyheptyl)-benzènepropanamide

STADE 1 : (S) alpha-[(acétylthio) méthyl]-N-(7-phénoxyheptyl)-benzènepropanamide

On procède comme à l'exemple 16, en utilisant à l'étape c), au lieu du L-Tryptophane méthylester, la 7-phénoxyheptyl-amine (commerciale). On obtient ainsi le produit attendu.

STADE 2 : (S)alpha-(mercaptométhyl)-N-(7-phénoxyheptyl)-benzènepropanamide

On procède comme au stade 4 de l'exemple 10 à partir du

produit obtenu au stade 1 ci-dessus et obtient ainsi le produit attendu.

Analyses :

SM $M^+ = 385$

5 RMN (H, 200 MHz) δ

1,2 à 1,8 (m, 11H) ; 2,3 à 2,6 (m, 2H) ; 2,8 (m, 3H) ; 3,1 (m, 2H) ; 3,9 (t, 2H, CH₂O) ; 6,8 (m, 3H) ; 7,0 à 7,3 (m, 7H).

EXEMPLE 29 DE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :

On a préparé des comprimés répondant à la formule
10 suivante :
Produit de l'exemple 4 50 mg
Excipient pour un comprimé terminé à 200 mg
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

15

RESULTATS PHARMACOLOGIQUES

Détermination de l'effet inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE)

20 On utilise un test, dans lequel le produit (2,3-³H)propionyl-b-ET-1(19-35) préparé comme indiqué ci-dessous en a) est clivé par l'ECE en le produit (2,3-³H)propionyl-b-ET-1(19-21) en présence du produit P dont on veut déterminer l'activité inhibitrice de l'ECE comme indiqué ci-dessous en
25 b) : l'activité inhibitrice de l'ECE du produit P sera donc d'autant plus grande que la quantité de produit de formule (II) formé, déterminée par comptage de la radioactivité, sera plus faible. On procède comme suit :

30 a) - Préparation du peptide tritié (2,3-³H)propionyl-b-ET-1 (19-35)

Le N-succinimidyl-(2,3-³H)-propionate (Amersham code TRK.556) est en solution dans 5 ml de toluène à 1 mCi/ml, 99 mCi/mmol ==> 5 mCi et 50 nmoles.

35 On évapore le toluène jusqu'à obtenir une solution de 10 μ l puis ajoute 25 μ l d'une solution de DMSO contenant 0,2 mg de b-ET-1(19-35), la b-ET-1(19-35) (MW=2014,2) ayant été préalablement séchée sur potasse une nuit. On continue à

évaporer durant 10 mn puis agite la solution sous courant d'azote pendant 15 mn afin d'éliminer le toluène résiduel.

On agite alors doucement durant 4 jours.

Pour purifier, on ajoute 225 μ l de tampon phosphate pH 6,5 et 50 μ l d'acétonitrile puis agite 10 mn et la solution radioactive obtenue est séparée en 2 injections de 150 μ l sur une colonne de Nucléosil C₁₈ (150 x 4,6 mm).

L'élution est effectuée avec un débit de 0,8 ml/mn par un gradient de 0 à 20 % d'acétonitrile en 20 mn puis 20 à 35 % en 50 mn.

Analyses :

L'analyse des fractions est effectuée par comptage du tritium au compteur à scintillation liquide (1 μ l dans 5 ml de scintillant HiSafe3) durant 60 secondes.

15 Les fractions radioactives sont réunies et fractionnées en échantillons de 200 μ l dans des tubes eppendorf siliconnés que l'on peut conserver à -80°C ou -20°C.

Caractéristiques du produit obtenu :

dpm = 1 067 274 560 correspondant à 0,5 mCi.

20 Rendement radioactif : 10 %.

Activité spécifique : $(99 \times 10)/30,5 = 32,5$ Ci/mmol.

b) - Détermination de l'activité inhibitrice de l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE)

10 μ l d'ECE soit 1 à 2 μ g d'ECE purifié sont pré-incubés pendant 30 minutes à 37°C, dans 400 μ l d'un tampon de Tris maléate 50 mM pH = 6,5, 20 μ l de chlorure de sodium 5M et 5 μ l de produit P dont on veut tester l'activité inhibitrice, en solution à différentes concentrations comprises entre 1 μ M à 100 mM (soit des concentrations finales en produit P de 10 nM à 1 mM).

La réaction est initiée par addition de 10 μ l de (2,3-³H)propionyl-b-ET-1(19-35) préparé comme indiqué ci-dessus en a), à la concentration finale de $1,8 \cdot 10^{-12}$ M.

Après une heure d'incubation à 37°C, la réaction est arrêtée par addition de 600 μ l d'acétate d'éthyle et le (2,3-³H)propionyl-b-ET-1(19-21) est extrait par agitation mécanique pendant 2 minutes.

On prélève 300 μ l de la phase organique et ajoute 5 ml

de liquide scintillant et compte la radioactivité pendant 1 minute au compteur à scintillation liquide.

Chaque mesure est réalisée en triplicate excepté pour le témoin d'ECE (témoin enzyme, sans produit dont on veut tester l'activité inhibitrice de l'ECE), pour lequel la mesure est réalisée en sextuplet.

Le pourcentage d'inhibition est calculé en faisant le rapport : $\frac{\text{produit testé} - \text{blanc}}{\text{témoin enzyme} - \text{blanc}}$

10

Le blanc est effectué à partir de la solution obtenue sans enzyme.

Le test a été validé par son application à des inhibiteurs connus soit P1 qui est le phosphoramidon et P2 qui est le N-(phényléthylphosphonyl)-Leu-Trp (TAKEDA).

Le tableau ci-après donne les résultats obtenus en utilisant comme produits P des produits en exemples dans la présente invention, dont on veut tester les activités inhibitrices de l'ECE.

20 A partir des cpm obtenus et par tracé du graphique du pourcentage d'inhibition par rapport à la concentration en inhibiteur (nM), on calcule la CI_{50} qui correspond donc à la concentration provoquant une inhibition de 50 % de l'ECE.

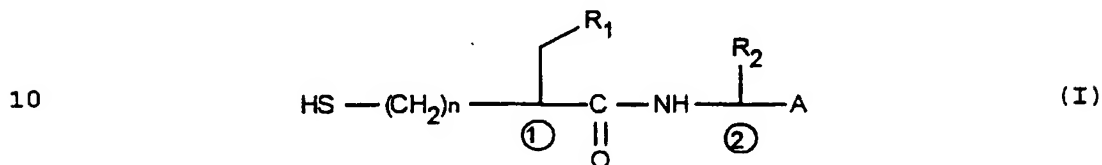
Les résultats chiffrés obtenus sont indiqués dans le
25 tableau ci-dessous :

RESULTATS :

	Produits des exemples	CI ₅₀ (nM)
	1	20
5	2	40
	4	25
	5	40
	7A	120
	7B	80
10	8	150
	9	70
	10	55
	17	180
15	21	150

REVENDICATIONS

- 1) Utilisation pour la préparation de médicaments destinés au traitement de pathologies requérant une inhibition de l'enzyme de conversion de l'endothéline, de produits de formule (I) :



dans laquelle :

- 15 n représente l'entier 0 ou 1,
 R_1 représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4
 20 atomes de carbone, phénoxy, cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, benzyloxy et le radical dioxol,
 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle substitué par un radical phényle, phénylthio ou indolyne et éventuellement par un deuxième radical phényle, ces radicaux
 25 phényle, phénylthio et indolyne étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
 30 fié, benzyloxy, thiényne, naphtyle et phényle, ces trois derniers radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyano et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
 A représente le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, le radical tétrazolyle libre ou salifié, ou un radical alkyle, renfermant au plus 10 atomes de carbone et

- substitué par un radical choisi parmi les radicaux carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, phénoxy, phényle, naphtyle, thiényle, indolyne et
- 5 pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyano et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
- 10 ① et ② indiquant les centres, le cas échéant, asymétriques des produits de formule (I),
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux
- 15 et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I), à l'exclusion du thiorphan.
- 2) Utilisation telle que définie à la revendication 1, dans laquelle :
- n représente l'entier 0 ou 1,
- 20 R_1 représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un ou deux radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, benzyloxy et le radical dioxol,
- 25 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle substitué par un radical phényle, phénylthio ou indolyne et éventuellement par un deuxième radical phényle, ces radicaux phényle, phénylthio et indolyne étant éventuellement substitués par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle
- 30 éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, benzyloxy, thiényle, naphtyle et phényle lui-même éventuellement substitué par un radical hydroxyle éventuellement protégé ou alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- 35 et A représente le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, tétrazolyle libre ou salifié, ou un radical alkyle, renfermant au plus 8 atomes de carbone et substitué

par un radical choisi parmi les radicaux carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, et phénoxy,

- 5 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 10 3) Utilisation telle que définie à la revendication 1 ou 2, dans laquelle n , R_2 et A ont les significations indiquées à la revendication 1 ou 2, et R_1 représente un radical phényle ou biphényle, éventuellement substitué soit par un atome de brome ou un radical
- 15 benzyloxy, soit par un radical dioxol et éventuellement un atome d'halogène, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux
- 20 et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 4) Utilisation telle que définie aux revendications 1 à 3, dans laquelle :
- n représente l'entier 1,
- 25 R_1 représente un radical phényle ou biphényle, éventuellement substitué soit par un atome de brome ou un radical benzyloxy, soit par un radical dioxol et éventuellement un atome d'halogène,
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle
- 30 substitué soit par un radical indolye lui-même éventuellement substitué par un radical benzyloxy, soit par deux radicaux phényle, soit par un radical phénylthio ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un radical thiényl, naphthyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un
- 35 radical hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou benzyloxy,
- A représente le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ou un radical alkyle, renfermant au plus 8 atomes de

carbone substitué par un radical phénoxy,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possi-
bles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux
5 et organiques ou avec les bases minérales et organiques
desdits produits de formule (I).

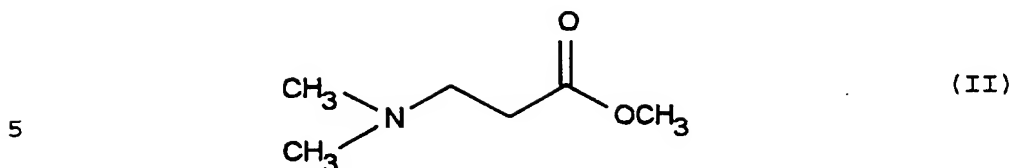
5) Utilisation telle que définie à la revendication 1, des
produits dont les noms suivent :

- N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-L-
10 Tryptophane,
- N-(3-((1,1'-biphényl)-3-yl)-2-(mercaptométhyl)-1-
oxopropyl]-L-Tryptophane,
- (R,S) N-(3-(4-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]
L-Tryptophane,
15 - (R,S) N-(3-((1,1'-biphényl)-4-yl)-2-(mercaptométhyl)-1-
oxopropyl]-L-Tryptophane,
- (S) N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-4-(2-
thiényl)-L-Phénylalanine,
- (S) N-[2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-4-(1-
20 naphtyl)-L-Phénylalanine,
- (S) N-(2-(mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]
L-Tryptophane,
- (S) 4-phényl-N-((2-mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-
L-Phénylalanine,
25 - (S,S) N-(2-((1,1'-biphényl)-4-yl)-1-(1H-tétrazol-5-yl)-
éthyl)-alpha-(mercaptométhyl)-benzènepropanamide,
- (R) et (S) N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxo-
propyl]-4-(2-thiényl)-L-Phénylalanine (isomères A et B),
- N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-7-
30 (phénylméthoxy)-Tryptophane,

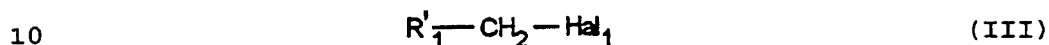
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possi-
bles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux
et organiques ou avec les bases minérales et organiques
35 desdits produits de formule (I).

6) Procédé de préparation des produits de formule (I) pour
l'utilisation telle que définie à la revendication 1, carac-
térisé en ce que soit l'on soumet un produit de formule

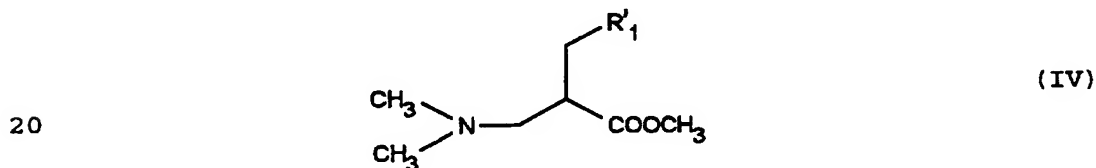
(II) :



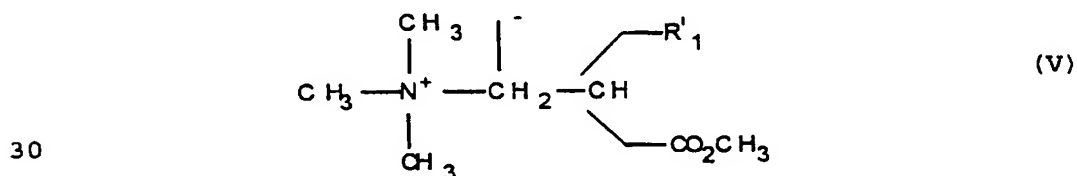
à l'action d'un produit de formule (III) :



dans laquelle Hal_1 représente un atome de chlore ou d'iode,
 R'_1 a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_1
 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont
 15 éventuellement protégées, pour obtenir le produit de formule
 (IV) :



dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus,
 que l'on soumet à l'action de l'iodure de méthyle pour obte-
 25 nir le produit de formule (V) :

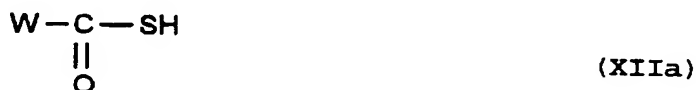


dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus, que
 l'on soumet à une réaction d'élimination et de saponifica-
 tion, pour obtenir le produit de formule (VI) :

35

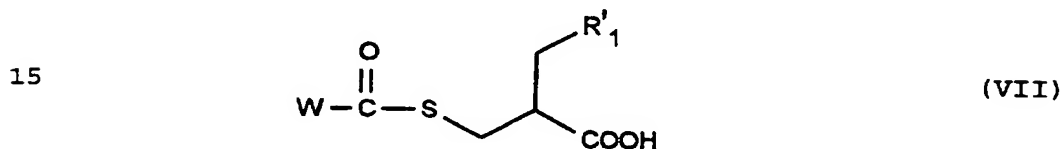


5 dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus pour R_1 , que l'on soumet à l'action du composé de formule (XIIa) :



10

dans lequel W représente un radical alkyle ou phényle, pour obtenir le produit de formule (VII) :



15

dans laquelle R'_1 et W ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet :

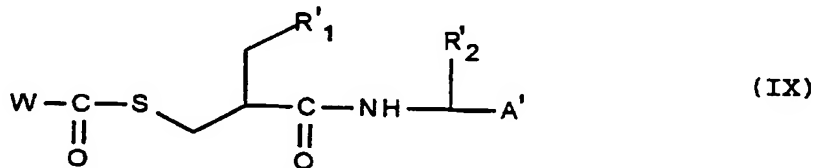
20 ou bien à l'action, en présence d'un agent couplant, d'un produit de formule (VIII) :



25

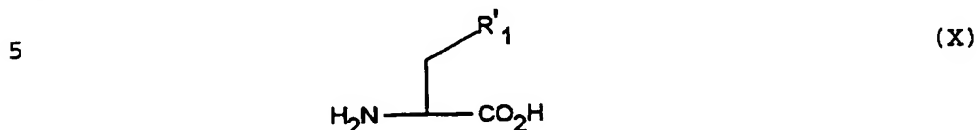
dans laquelle R'_2 a la signification indiquée ci-dessus et A' a la signification indiquée à la revendication 1 pour A, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir le produit de formule (IX) :

30

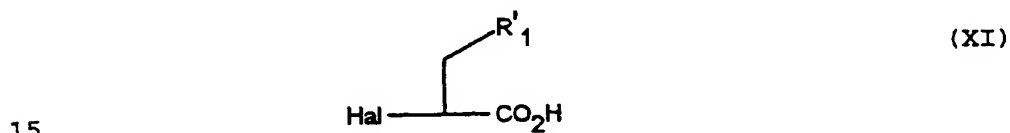


35 dans laquelle R'_1 , R'_2 , W et A' ont les significations indiquées ci-dessus, ou bien à l'action d'un agent chlorant pour obtenir le chlorure d'acide correspondant, que l'on fait réagir avec le

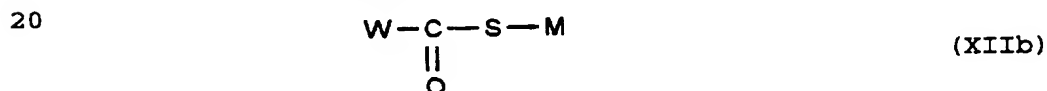
composé de formule (VIII) telle que définie ci-dessus, pour obtenir le produit de formule (IX) tel que définie ci-dessus, soit l'on soumet un produit de formule (X) :



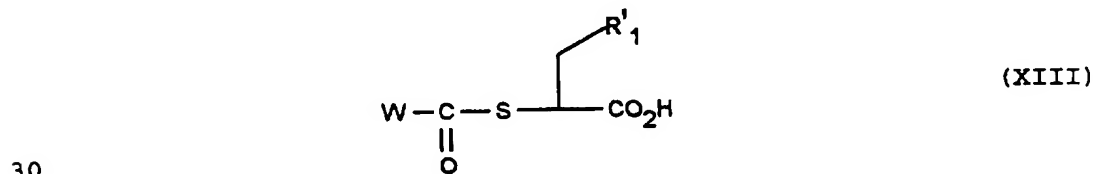
dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus, à
10 une réaction de diazotation en présence d'un agent halogénant, pour obtenir le produit de formule (XI) :



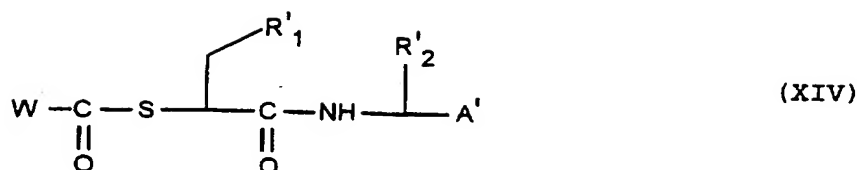
dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus et
Hal représente un atome d'halogène, que l'on soumet à
l'action du thioacétate de formule (XI Ib) :



dans laquelle M représente un métal alcalin et W a la signi-
fication indiquée ci-dessus, pour obtenir le produit de
25 formule (XIII) :



dans laquelle W et R'_1 ont les significations indiquées ci-
dessus, que l'on soumet à l'action du produit de formule
(VIII) telle que définie ci-dessus, pour obtenir le produit
35 de formule (XIV) :

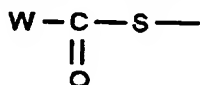


5

dans laquelle R'₁, R'₂, A' et W ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (IX) et (XIV) que, pour obtenir des
 10 produits de formule (I) ou pour transformer des produits de
 formule (I) en d'autres produits de formule (I), l'on peut
 traiter, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des
 réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- une réaction de saponification de fonction ester en fonc-
- 15 tion acide,
- une réaction de transformation de fonction cyano en
 fonction acide ou tétrazolyne,
- une réaction de transformation de fonction alcoxy en
 fonction hydroxyle,
- 20 - une réaction d'estérification, salification ou amidifica-
 tion de fonction acide,
- une réaction de libération de la fonction thiol à partir du
 radical



- une réaction d'élimination des groupements protecteurs que
- 25 peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- une réaction de salification par un acide ou une base miné-
 ral(e) ou organique pour obtenir le sel correspondant,
 lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous
 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères
- 30 et diastéréoisomères.

7) Les produits suivants :

- N-[3-(3-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-L-Tryptophane,
- N-(3-((1,1'-biphényl)-3-yl)-2-(mercaptométhyl)-1-
- 35 oxopropyl]-L-Tryptophane,
- (R,S) N-(3-(4-bromophényl)-2-(mercaptométhyl)-1-oxopropyl]

- L-Tryptophane,
 - (R,S) N- (3- ((1,1'-biphényl)-4-yl)-2- (mercaptométhyl)-1-oxopropyl)-L-Tryptophane,
 - (S) N- [2- (mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-4- (2-thiényl)-L-Phénylalanine,
 5 - (S) N- [2- (mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl]-4- (1-naphtyl)-L-Phénylalanine,
 - (S) N- (2- (mercaptométhyl) 1-oxo-3-phénylpropyl)
 L-Tryptophane,
 10 - (S) 4-phényl-N- ((2-mercaptométhyl)-1-oxo-3-phénylpropyl)-L-Phénylalanine,
 - (S,S) N- (2- ((1,1'-biphényl)-4-yl)-1- (1H-tétrazol-5-yl)-éthyl)-alpha- (mercaptométhyl)-benzènepropanamide,
 - (R) et (S) N- [3- (3-bromophényl)-2- (mercaptométhyl)-1-oxo-
 15 propyl]-4- (2-thiényl)-L-Phénylalanine (isomères A et B),
 - N- [3- (3-bromophényl)-2- (mercaptométhyl)-1-oxopropyl]-7- (phénylméthoxy)-Tryptophane,
 lesdits produits étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi
 20 que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule (I).
 8) Les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des produits tels que définis à
 25 la revendication 7.
 9) Utilisation des produits de formules (IX) et (XIV) telles que définies à la revendication 6 pour la préparation d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'endothéline.
 10) Utilisation telle que définie aux revendications 1 à 5,
 30 et 9 pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement, par inhibition de l'enzyme de conversion de l'endothéline, d'affections telles que l'hypertension induite par l'endothéline, les spasmes vasculaires, les suites d'une hémorragie cérébrale, les insuffisances
 35 rénales, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque ainsi que la prévention des resténoses post-angioplastie et des fibroses cardiaques et vasculaires.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/00367

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D405/12 C07D333/24 C07D257/04 C07C323/60 C07D209/18 A61K31/405 A61K31/195		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 19, 8 May 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 230128, J.L. BALWIERCZAK ET AL.: "Effects of metalloproteinase inhibitors on smooth muscle endothelin-converting enzyme activity" XP002019777 * RN: 76721-89-6, 153006-44-1 * see abstract & BIOCHEM. PHARMACOL., vol. 49, no. 3, 1995, pages 291-296,	1-10
X	--- US 4 053 651 A (ONDETTI MIGUEL ANGEL ET AL) 11 October 1977 see abstract; claims; example 34 --- -/--	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 June 1997		Date of mailing of the international search report 20.06.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patendaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer Paisdor, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/00367

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 8, 1994, WASHINGTON US, pages 1070-1083, XP002019771 M.-C. FOURNIA-ZALUSKI ET AL.: "New Dual Inhibitors of Neutral Endopeptidase and Angiotensin-Converting Enzyme:..." see abstract; examples ---	1-10
X	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 35, no. 6, 1987, TOKYO JP, pages 2382-2387, XP002019773 T. KOMORI ET AL.: "Sulfur-Containing Acylamino Acids. I." see abstract; examples ---	1-10
X	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 35, no. 6, 1987, TOKYO JP, pages 2388-2393, XP002019774 T. KOMORI ET AL.: "Sulfur-Containing Acylamino Acids. II." see abstract; examples ---	1-10
X	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 29, no. 1, 1981, TOKYO JP, pages 63-70, XP002019775 M. OYA ET AL.: "Thiol Compounds. I. Synthesis and Antihypertensive Activity of Mercaptoacylamino Acids" see the whole document ---	1-10
A	DE 23 49 707 A (SANTEN PHARMA CO LTD) 11 April 1974 see claims; example 1 ---	1-10
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 13, 1992, WASHINGTON US, pages 2473-2481, XP002019768 M.-C. FOURNIA-ZALUSKI ET AL.: "Mixed Inhibitor-Prodrug" as a New Approach toward Systematically Active Inhibitors of Enkephalin-Degrading Enzyme" see abstract; examples ---	1-10
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 29, no. 5, 1986, WASHINGTON US, pages 751-757, XP002019769 M.-C. FOURNIA-ZALUSKI ET AL.: "1H-NMR Configurational Correlation for Retro-Inverso Dipeptides: Application to the Determination of the Absolute Configuration of the "Enkephalinase" Inhibitors." see abstract; examples ---	1-10

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/00367

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 28, no. 9, 1985, WASHINGTON US, pages 1158-1169, XP002019770 M.-C. FOURNIA-ZALUSKI ET AL.: "New Bidentates as Full Inhibitors of Enkephalin-Degrading Enzymes: Synthesis and Analgesic Properties" see abstract; examples ---	1-10
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 15, 1994, WASHINGTON US, pages 2461-2476, XP002019772 B.R. NEUSTADT ET AL.: "Mercaptoacyl Amino Acid Inhibitors of Atriopeptidase. ..." see abstract; examples ---	1-10
A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 50, no. 11, 1985, EASTON US, pages 1830-1835, XP002019776 D.A. EVANS ET AL.: "Asymmetric Synthesis of the Enkephalinase Inhibitor Thiorphan" see abstract; examples ---	1-10
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 5, 29 July 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 54282, K. BARNES ET AL.: "Metallopeptidase inhibitors induce an up-regulation of endothelin-converting enzyme levels and its redistribution from the plasma membrane to an intracellular compartment" XP002019778 see abstract & J. CELL SCI., vol. 109, no. 5, 1996, pages 919-928, -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 97/00367

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4053651 A	11-10-77	AU 513622 B	11-12-80
		AU 2410677 A	12-10-78
		BE 854458 A	10-11-77
		CA 1119177 A	02-03-82
		CH 621763 A	27-02-81
		CH 620202 A	14-11-80
		CS 204002 B	31-03-81
		CS 204001 B	31-03-81
		DE 2717548 A	01-12-77
		FR 2372624 A	30-06-78
		FR 2367741 A	12-05-78
		GB 1577415 A	22-10-80
		JP 1354089 C	24-12-86
		JP 52136117 A	14-11-77
		JP 61020544 B	22-05-86
		NL 7704712 A	14-11-77
		SE 7705382 A	11-11-77
		SU 955857 A	30-08-82
		US 4112119 A	05-09-78
		US 4339600 A	13-07-82
		US 4140786 A	20-02-79
		US 4140797 A	20-02-79
		US 4173704 A	06-11-79
		US 4199512 A	22-04-80
		ZA 7702256 A	29-03-78
DE 2349707 A	11-04-74	JP 1045320 C	28-05-81
		JP 49135920 A	27-12-74
		JP 55037551 B	29-09-80
		AU 475430 B	19-08-76
		AU 6050673 A	20-03-75
		CA 1009252 A	26-04-77
		CH 591440 A	15-09-77
		FR 2201100 A	26-04-74
		GB 1408224 A	01-10-75
		NL 7313504 A	05-04-74
		SE 403774 B	04-09-78
		US 3897480 A	29-07-75
		US 3971828 A	27-07-76

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde Internationale No
PCT/FR 97/00367

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07D405/12 C07D333/24 C07D257/04 C07C323/60 C07D209/18 A61K31/405 A61K31/195		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D C07C		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 19, 8 Mai 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 230128, J.L. BALWIERCZAK ET AL.: "Effects of metalloproteinase inhibitors on smooth muscle endothelin-converting enzyme activity" XP002019777 * RN: 76721-89-6, 153006-44-1 * voir abrégé & BIOCHEM. PHARMACOL., vol. 49, no. 3, 1995, pages 291-296,	1-10
X	--- US 4 053 651 A (ONDETTI MIGUEL ANGEL ET AL) 11 Octobre 1977 voir abrégé; revendications; exemple 34 --- -/--	1-10
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>* "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>* "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>* "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>* "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>* "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1; border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;"> <p>* "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>* "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>* "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>* "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">10 Juin 1997</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">20.06.97</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Paisdor, B</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Indice Internationale No
PCT/FR 97/00367

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 8, 1994, WASHINGTON US, pages 1070-1083, XP002019771 M.-C. FOURNIA-ZALUSKI ET AL.: "New Dual Inhibitors of Neutral Endopeptidase and Angiotensin-Converting Enzyme:..." voir abrégé; exemples ---	1-10
X	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 35, no. 6, 1987, TOKYO JP, pages 2382-2387, XP002019773 T. KOMORI ET AL.: "Sulfur-Containing Acylamino Acids. I. ..." voir abrégé; exemples ---	1-10
X	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 35, no. 6, 1987, TOKYO JP, pages 2388-2393, XP002019774 T. KOMORI ET AL.: "Sulfur-Containing Acylamino Acids. II. ..." voir abrégé; exemples ---	1-10
X	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 29, no. 1, 1981, TOKYO JP, pages 63-70, XP002019775 M. OYA ET AL.: "Thiol Compounds. I. Synthesis and Antihypertensive Activity of Mercaptoacylamino Acids" voir le document en entier ---	1-10
A	DE 23 49 707 A (SANTEN PHARMA CO LTD) 11 Avril 1974 voir revendications; exemple 1 ---	1-10
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 13, 1992, WASHINGTON US, pages 2473-2481, XP002019768 M.-C. FOURNIA-ZALUSKI ET AL.: "Mixed Inhibitor-Prodrug" as a New Approach toward Systematically Active Inhibitors of Enkephalin-Degrading Enzyme" voir abrégé; exemples ---	1-10
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 29, no. 5, 1986, WASHINGTON US, pages 751-757, XP002019769 M.-C. FOURNIA-ZALUSKI ET AL.: "1H-NMR Configurational Correlation for Retro-Inverso Dipeptides: Application to the Determination of the Absolute Configuration of the "Enkephalinase" Inhibitors." voir abrégé; exemples ---	1-10

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

C de Internationale No
PCT/FR 97/00367

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 28, no. 9, 1985, WASHINGTON US, pages 1158-1169, XP002019770 M.-C. FOURNIA-ZALUSKI ET AL.: "New Bidentates as Full Inhibitors of Enkephalin-Degrading Enzymes: Synthesis and Analgesic Properties" voir abrégé; exemples ---	1-10
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 15, 1994, WASHINGTON US, pages 2461-2476, XP002019772 B.R. NEUSTADT ET AL.: "Mercaptoacyl Amino Acid Inhibitors of Atriopeptidase. ..." voir abrégé; exemples ---	1-10
A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 50, no. 11, 1985, EASTON US, pages 1830-1835, XP002019776 D.A. EVANS ET AL.: "Asymmetric Synthesis of the Enkephalinase Inhibitor Thiorphan" voir abrégé; exemples ---	1-10
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 5, 29 Juillet 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 54282, K. BARNES ET AL.: "Metallopeptidase inhibitors induce an up-regulation of endothelin-converting enzyme levels and its redistribution from the plasma membrane to an intracellular compartment" XP002019778 voir abrégé & J. CELL SCI., vol. 109, no. 5, 1996, pages 919-928, -----	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

nde Internationale No

PCT/FR 97/00367

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4053651 A	11-10-77	AU 513622 B	11-12-80
		AU 2410677 A	12-10-78
		BE 854458 A	10-11-77
		CA 1119177 A	02-03-82
		CH 621763 A	27-02-81
		CH 620202 A	14-11-80
		CS 204002 B	31-03-81
		CS 204001 B	31-03-81
		DE 2717548 A	01-12-77
		FR 2372624 A	30-06-78
		FR 2367741 A	12-05-78
		GB 1577415 A	22-10-80
		JP 1354089 C	24-12-86
		JP 52136117 A	14-11-77
		JP 61020544 B	22-05-86
		NL 7704712 A	14-11-77
		SE 7705382 A	11-11-77
		SU 955857 A	30-08-82
		US 4112119 A	05-09-78
		US 4339600 A	13-07-82
		US 4140786 A	20-02-79
		US 4140797 A	20-02-79
		US 4173704 A	06-11-79
		US 4199512 A	22-04-80
		ZA 7702256 A	29-03-78
DE 2349707 A	11-04-74	JP 1045320 C	28-05-81
		JP 49135920 A	27-12-74
		JP 55037551 B	29-09-80
		AU 475430 B	19-08-76
		AU 6050673 A	20-03-75
		CA 1009252 A	26-04-77
		CH 591440 A	15-09-77
		FR 2201100 A	26-04-74
		GB 1408224 A	01-10-75
		NL 7313504 A	05-04-74
		SE 403774 B	04-09-78
		US 3897480 A	29-07-75
		US 3971828 A	27-07-76

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)